

NEW PYRAZOLE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(30)

Patent number: JP6073014

Publication date: 1994-03-15

Inventor: FURANSHISU BARUTO; PIEERU KASURA; KURISUTEIAN KONGI; SERUJIYU MARUCHINE; MIYURIEERU RINARUDEI

Applicant: SANOFI ELF

Classification:

- International: C07D231/12; A61K31/415; C07D231/14; C07D231/40; C07D401/12; C07D403/12; C07D405/12; C07D453/02

- european:

Application number: JP19930176049 19930623

Priority number(s): FR19920007645 19920623

Also published as:

- EP0576357 (A1)
- FR2692575 (A1)
- FI932891 (A)
- BR9302435 (A)
- EP0576357 (B1)
- SK283399B (B6)
- RU2119917 (C1)
- HU218797 (B)
- FI113169B (B)
- CZ289487 (B6)

less <<

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP6073014

Abstract of corresponding document: **EP0576357**

The subject of the invention is pyrazole derivatives of formula I: in which - g2, g3, g4, g5, g6 and w2, w3, w4, w5 and w6 are identical or different and independently represent hydrogen, a chlorine or bromine atom, a (C1-C3)alkyl, a (C1-C3)alkoxy, a trifluoromethyl or a nitro group and g4 optionally represents a phenyl group; - R4 represents hydrogen or a (C1-C3)alkyl; - X represents either a direct bond or a group -(CH2)x-N(R3)- in which R3 represents hydrogen or a (C1-C3)alkyl and x represents zero or one; - R represents a group -NR1R2, in which R1 and R2 independently represent a (C1-C6)alkyl group; an optionally substituted, nonaromatic (C3-C15)carbocyclic radical; an amino(C1-C4)alkyl group in which the amino is optionally disubstituted by a (C1-C3)alkyl; a cycloalkyl(C1-C3)alkyl in which the cycloalkyl is (C3-C12); a phenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by a halogen, by a (C1-C5)alkyl or by a (C1-C5)alkoxy; a phenyl(C1-C3)alkyl; a diphenyl(C1-C3)alkyl; a naphthyl; an anthryl; a saturated, 5- to 8-membered heterocyclic radical which is unsubstituted or substituted by a (C1-C3)alkyl, hydroxyl or benzyl; a 1-adamantylmethyl; an aromatic heterocycle which is unsubstituted or substituted one or more times by a halogen, a (C1-C5)alkyl or a (C1-C5)alkoxy; a (C1-C3)alkyl which is substituted by an aromatic heterocycle which is unsubstituted or substituted one or more times by a halogen, a (C1-C5)alkyl or a (C1-C5)alkoxy; or else R1 is hydrogen and R2 is as defined above; or yet again R1 and R2 constitute, with the nitrogen atom to which they are bonded, a saturated, 5- to 8-membered heterocyclic radical, the said heterocyclic radical being other than morpholinyl when w2, w3, w4, w5, w6, g2, g3, g4, g5 and g6 are all hydrogen; a group R2 as defined above when X represents -(CH2)xN(R3)-; a group R5 when X represents a direct bond, R5 being represented by a (C1-C3)alkyl; a (C3-C12)cycloalkyl which is unsubstituted or substituted by a (C1-C5)alkyl; a phenyl(C1-C3)alkyl which is unsubstituted or substituted by a halogen or by a (C1-C5)alkyl; a cycloalkyl(C1-C3)alkyl in which the cycloalkyl is C3-C12 and is unsubstituted or substituted by a (C1-C5)alkyl; or a 2-norbornylmethyl; or one of their optional salts.

Application: therapeutic treatment of pathological conditions where cannabis is involved.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-73014

(43)公開日 平成6年(1994)3月15日

(51)Int.Cl.⁵
C 07 D 231/12
A 61 K 31/415

識別記号
AAB
AAF
AAH
AAM

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数18(全 58 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-176049

(22)出願日 平成5年(1993)6月23日

(31)優先権主張番号 9207645

(32)優先日 1992年6月23日

(33)優先権主張国 フランス (FR)

(71)出願人 592028330

エルフ・サノフィ
ELF-SANOFI
フランス国、75008 パリ、リュ・マルブ
フ 32-34

(72)発明者 フランス・パルト
フランス国、34080 モンペリエ、アブニ
ュ・ファーブル・ドゥ・サン・カスト
ル、レジデンス・サン・ジェムス — ア
バルトマン・ペー17

(74)代理人 弁理士 鈴江 武彦

最終頁に続く

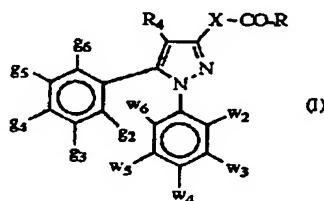
(54)【発明の名称】 新規なピラゾール誘導体、それらを調製する方法、及びこれらを含有する薬学的組成物

(57)【要約】 (修正有)

ル、nは0又は1である】

【目的】カンナビノイドセプター親和性の新規なピラ
ゾール誘導体を提供する。

【構成】一般式(I)の化合物、又は適切である場合に
はそれらの塩の1つ、及びこれらを調製するための方
法、並びに該化合物を活性成分として含有する薬学的組
成物。



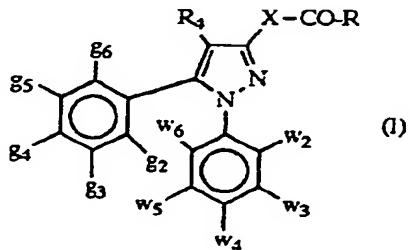
【式中、g₂乃至g₆ 及 w₂乃至w₆ はH, C₁₋₃, B
r, C₁₋₃ -アルキル、C₁₋₃ -アルコキシ、C_F
3, NO₂; R₄ はH, C₁₋₃ -アルキル; Xは直結
又は基-(CH₂)_n-N(R₃)-; R₃は基N,
R₁, R₂; であり、g₄はフェニル基であってもよ
く、R₁, R₂はC₁₋₆ -アルキル、非芳香族C
3-15 -炭素環基等、R₃はH, C₁₋₃ -アルキ

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下式の化合物、又は適切である場合にはそれらの塩の1つ。

【化1】



但し、

—g₂、g₃、g₄、g₅ 及びg₆ 並びにw₂、w₃、w₄、w₅ 及びw₆ は、同じでも、異なっていてもよしく、独立に水素、塩素原子或いは臭素原子、(C₁—C₃)—アルキル、(C₁—C₃)—アルコキシ、トリフルオロメチル、又はニトロ基であり、g₄ は任意にフェニル基である。

—R₄ は水素又は(C₁—C₃)—アルキルである。

—Xは、直接の結合であるか、又は基—(CH₂)_xN(R₃)—(R₃は、水素又は(C₁—C₃)—アルキルであり、xはゼロ又は1である。)である。及び、—Rは、

—基—NR₁R₂ [R₁ 及びR₂ は独立に、(C₁—C₆)—アルキル；任意に置換された非芳香族(C₃—C₁₅)炭素環基；アミノ(C₁—C₄)アルキル基(アミノは任意に(C₁—C₃)—アルキルによって二置換されている。)；シクロアルキル—(C₁—C₃)アルキル(シクロアルキルはC₃—C₁₂である。)；無置換フェニル、又はハロゲン、(C₁—C₅)—アルキル、或いは(C₁—C₅)アルコキシによって一置換若しくは多置換されたフェニル；フェニル(C₁—C₃)—アルキル；ジフェニル—(C₁—C₃)—アルキル；ナフチル；アントラセニル；5から8員環の飽和ヘテロ環基(該ヘテロ環基は無置換であるか又は(C₁—C₃)—アルキル、ヒドロキシル、或いはベンジル基により置換されている。)；1—アダマンチルメチル；無置換芳香族ヘテロ環、或いはハロゲン、(C₁—C₅)アルキル、(C₁—C₅)—アルコキシで一置換又は多置換されたヘテロ環；無置換の芳香族ヘテロ環で置換された(C₁—C₃)—アルキル、又はハロゲン、(C₁—C₅)—アルキル、(C₁—C₅)—アルコキシによって一置換或いは多置換された芳香族ヘテロ環で置換された(C₁—C₃)—アルキルである。]である。; さもなければ、R₁ が水素であり、R₂ が上で定義したとおりである。さもなければ、R₁ 及びR₂ は、これらを結合した窒素原子と共に5から8員環の飽和ヘテロ環基を形成する。前記ヘテロ環基は、w₂、w₃、w₄、w₅ 及びw₆並びにg₂、g₃、g₄、g₅ 及びg₆ が全て水

20

30

40

50

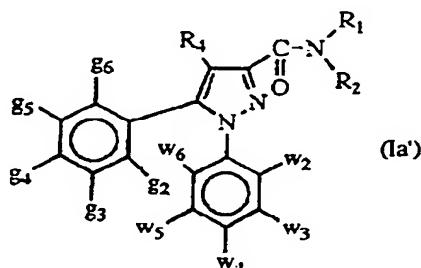
2

素である場合は、モルホリン以外のものである。

—Xが—(CH₂)_xN(R₃)—であるとき、先に定義したような基R₂ である。又は
—Xが直接の結合であるとき、基R₅ である。但しR₅ は、(C₁—C₃)—アルキル；無置換であるか又は(C₁—C₅)—アルキルで置換されている(C₃—C₁₂)—シクロアルキル；無置換であるか、又はハロゲン、(C₁—C₅)—アルキルによって置換されたフェニル—(C₁—C₃)—アルキル；シクロアルキル—(C₁—C₃)—アルキルであってシクロアルキルがC₃—C₁₂であり、無置換であるか又は(C₁—C₅)—アルキルによって置換されているもの；又は2—ノルボルニルメチルである。

【請求項2】 下式の請求項1に記載の化合物、又はその塩の1つ。

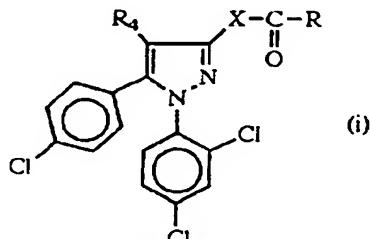
【化2】



但し、w₂、w₃、w₄、w₅ 及びw₆；g₂、g₃、g₄、g₅ 及びg₆ 並びにR₄ は請求項1において(I)に対して定義されたとおりである。R₁ は水素又は(C₁—C₆)—アルキルであり、R₂ は非芳香族性の(C₃—C₁₅)炭素環基又は1—ビロリジニル、1—ビペリジニル、1—ヘキサヒドロアゼビニル、4—モルホリニル及び4—チオモルホリニルから選択される5—から8—員環飽和ヘテロ環基である。

【請求項3】 下式の請求項1に記載の化合物、又はその塩の1つ。

【化3】



但し、R₄、X、及びRは請求項1において(I)に対して定義したとおりである。

【請求項4】 請求項3に記載の式(i)の化合物又はその塩の1つであって、R₄ が水素又はメチル基であるもの。

【請求項5】 請求項3に記載の式(i)の化合物又はその塩の1つであって、R₄ が水素又はメチルであり、Xが直接の結合であるもの。

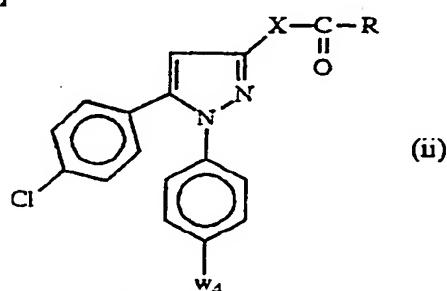
3

【請求項6】 請求項3に記載の式(i)の化合物又はその塩の1つであって、R₄が水素又はメチルであり、Xが直接の結合であり、Rが基-NR₁R₂(但し、R₁は水素又はメチル基であり、R₂は、非芳香族性の(C₃—C₁₅)炭素環基又は1-ビロリジニル、1-ビペリジニル、1-ヘキサヒドロアゼビニル、4-モルホリニル及び4-チオモルホリニルから選択される5-から8-員環の饱和ヘテロ環基である。)であるもの。

【請求項7】 請求項3に記載の式(i)の化合物、又はその塩の1つであって、R₄が、水素又はメチルであり、Xが、—(CH₂)_x—N(R₃)であり、Rが—NR₁R₂であり、xがゼロ又は1であり、R₁が水素であり、R₃が水素又はメチル基であり、R₂が、フェニル(これは無置換であるか、又は一又は二のハロゲン原子、(C₁—C₅)—アルキル基或いは(C₁—C₅)—アルコキシ基で置換されている。)又は非芳香族C₃—C₁₅炭素環基であるもの。

【請求項8】 下式の請求項1に記載の化合物、又はその塩の1つ。

【化4】



(ii)

但し、X及びRは請求項1において定義したとおりであり、w₄はメチル基、又はメトキシ基である。

【請求項9】 請求項8に記載の式(ii)の化合物、又はその塩の1つであって、w₄がメチル或いはメトキシ基であり、Xが直接の結合であり、Rが基-NR₁R₂(但し、R₁は水素或いはメチル基、R₂は非芳香族性C₃—C₁₅炭素環基である。)であるもの。

【請求項10】 請求項8に記載の化合物、又はその塩の1つであって、w₄がメチル或いはメトキシであり、Xが基—(CH₂)_x—N(R₃)—(但し、xはゼロ又は1であり、R₃は水素又はメチル基である。)、及びRが、基-NR₁R₂(但し、R₁は水素であり、R₂は、無置換フェニル又は、1或いは2のハロゲン原子、(C₁—C₅)—アルキル基或いは(C₁—C₅)—アルコキシ基で置換されたフェニルである。)、又は非芳香族性C₃—C₁₅炭素環基であるもの。

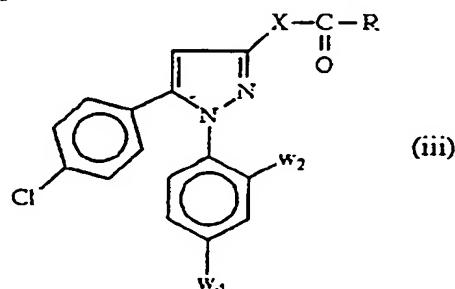
【請求項11】 式(i)の請求項1に記載の化合物、又はその塩の1つであって、w₂、w₃、w₄、w₅及びw₆；g₂、g₃、g₄、g₅及びg₆；R₄並びにXは請求項1において定義したとおりであり、Rが、基-NR₁R₂(但し、R₁は水素又は(C₁—C₆)—

10

アルキル基であり、R₂は、2-或いは3-インドリル—(C₁—C₃)—アルキル基又は2-或いは3-インドリル基である。)であるもの。

【請求項12】 下式の請求項1に記載の化合物、又はその塩の1つ。

【化5】



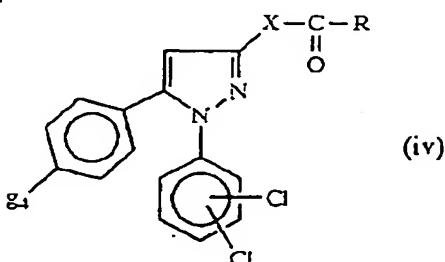
(iii)

20

但し、Xは請求項1において定義したとおりである。Rは基-NR₁R₂(但し、R₁は水素又は(C₁—C₆)—アルキルであり、R₂は、2-或いは3-インドリル—(C₁—C₃)—アルキル基又は2-或いは3-インドリル基である。)であり、w₂が水素及びw₄がメチル若しくはメトキシ基であるか、又はw₂及びw₄が塩素原子である。

【請求項13】 下式の請求項1に記載の化合物、又はその塩の1つ。

【化6】



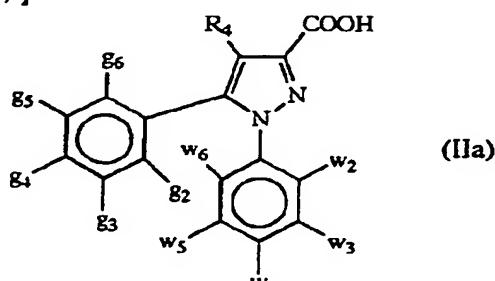
(iv)

30

但し、X及びRは請求項1において定義したとおりであり、g₄は臭素原子又はメチル或いはトリフルオロメチル基である。

【請求項14】 請求項1に記載の式(i)の化合物を製造するための方法であって、下式のピラゾール-3-カルボン酸誘導体、又はその活性化された形の1つ、即ちそのエステル又は酸塩化物を、

【化7】



(IIIa)

40

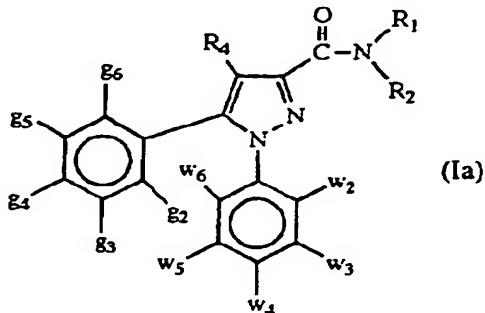
50

5

但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 ； g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 並びに R_4 は請求項1において(I)に対して定義したとおりである。

一式 HNR_1R_2 (但し、 R_1 及び R_2 は請求項1において(I)に対して定義したとおりである。) のアミンと処理し、下式のアミドを得るか、

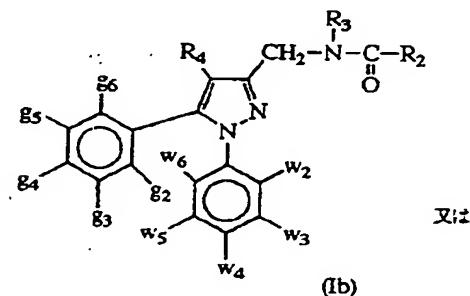
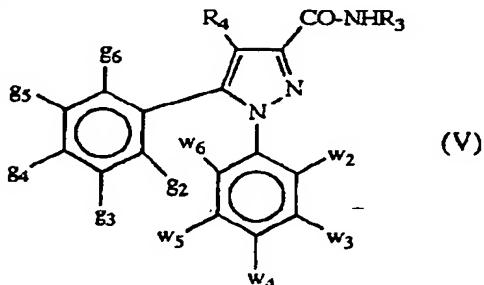
【化8】



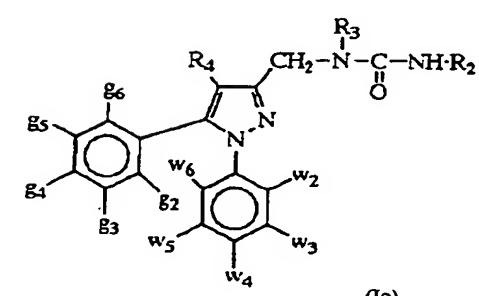
但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 ； g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 並びに R_4 、 R_1 及び R_2 は(I)に対して定義したとおりである。

一又は、任意に、 R_3NH_2 (但し、 R_3 は請求項1において(I)に対して定義したとおりである。) と処理し、下式の中間体アミド(V)を得、

【化9】



又は



但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 ； g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 並びに R_2 、 R_3 及び R_4 は、(I)に対して先に定義したとおりである。

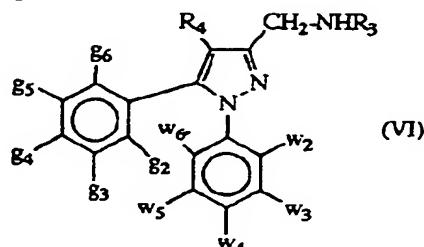
一或いは、塩基性媒体中で、ジフェニルホスホリルアジド誘導体と処理し、次いでアルコール性媒体中の酸処置によって下式の中間体アミンを得、

【化12】

6

但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 ； g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 並びに R_4 及び R_3 は先に定義したとおりである。これと金属水素化物との反応によって下式の中間体アミンを得、

【化10】



但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 ； g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 並びに R_4 及び R_3 は先に定義したとおりである。このものを、式 R_2COCl の酸塩化物、又は式 $R_2-N=C=O$ のイソシアナート (但し、 R_2 は(I)に対して定義したとおりである。) との反応によって下式のアミド又は尿素にそれぞれ変換すること、

【化11】

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

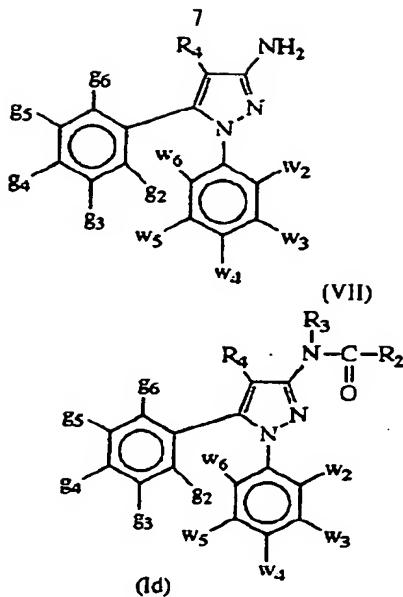
20

20

20

20

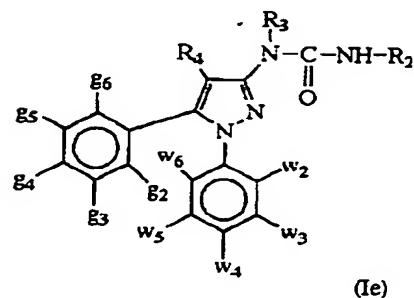
20



及び

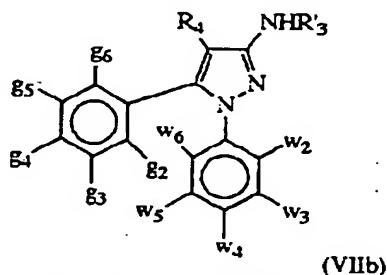
8
但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 : g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 : 並びに R_4 は (I) で定義した通りである。このものを酸塩化物 $R_2 COCl$ 又はイソシアネート $R_2 - N = C = O$ と反応し、それぞれ、下式のアミド及び尿素を得ること。

【化13】

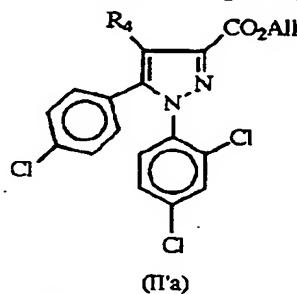


但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 : g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 : 並びに R_4 は (I) で定義した通りであり、 R_3 は水素である。また、 R_3 が水素以外である同様の化合物は、下式の二級アミンに変換され、次いでこれが酸塩化物 $R_2 COCl$ 又はイソシアネート $R_2 - N = C = O$ と反応され、 R_3 が水素以外である上記で定義された式 (Id) 及び (Ie) のアミド及び尿素を与える上記一級アミン (VII) によって調製されること。

【化14】



但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 : g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 : 並びに R_4 は (I) で定義した通りである。



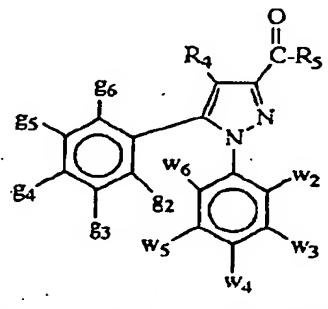
但し、 R_4 は請求項 1 で定義したとおりであり、 Alk は $(C_1 - C_5)$ 一アルキルである。

【請求項16】 薬学的組成物であって、請求項1から

20 g_4 、 g_5 及び g_6 : 並びに R_4 は、式 (I) で定義した通りであり、 R' は $(C_1 - C_2)$ 一アルキルである。

一或いは、有機マンガン試薬 $R_5 Mn X_1$ (R_5 は請求項 1 の (I) で定義したとおりであり、 X_1 はハロゲンである。) と処理し、下式のケトン誘導体を得ること、

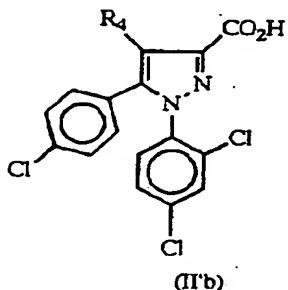
【化15】



次いで、適切であれば、得られた化合物をそれらの塩の 1 つに変換すること、とを具備した製造方法。

【請求項15】 下式の化合物。

【化16】



又は

13 の 1 つに記載の式 (I) の化合物が活性成分として存在する組成物。

【請求項17】 投与量単位の形態での請求項16に記

9

載の薬学的組成物であつて、活性成分が、少なくとも1つの薬学的賦形剤と混合される組成物。

【請求項18】 2. 5から1000mgの活性成分を含有する請求項17に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【産業上の利用分野】本発明は、新規なピラゾール誘導体、それらを調製する方法、及びそれらを含有する薬学的組成物に関する。

[0002]

【従来の技術】新規なピラゾール誘導体は、文献に開示されている。特に、EP-A-268554及びDE-A-3910248には、除草性を有するピラゾールがクレームされており、EP-A-430186及びJP-A-03031840には、写真に有効な化合物がクレームされており、また、EP-A-418845には、抗炎症活性、鎮痛活性、抗血栓活性を有するピラゾールがクレームされている。

【0003】本発明の主題となるピラゾールは、カンナビノイドレセプターに良好な親和性を有し、従って、大麻(cannabis)が関与することが知られている医療領域に、特に価値があることが今回見い出された。

【0004】 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール、即ち Δ^9 -THCは、カンナビスサチバ (*Cannabis sativa*) から抽出される活性成分である (Tuner, 1985: In *Marijuana 1984*, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford)。

【0005】カンナビノイドの効果は、中枢神経系 (De Vane等、Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613) 及び末梢神経系 (Nye等、The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1985, 234, 784-791; Kaminski等、1992, Molecular Pharmacology, 42, 736-742) に存在する特異的な高親和性レセプターとの相互作用に因っている。

【0006】このレセプターの特性付けは、△⁹-THCに類似の作動薬であるCP55, 940のような特異的な合成リガンドの開発によって可能となった。

【0007】カンナビノイドの医療への適用は、免疫系、中枢神経系、及び心臓血管系又は内分泌系 (Hollister, *Pharmacological Reviews*, 1986, 38, 1-20, Renvi et al., *Progress in Drug Research*, 1991, 36, 71-114, ヒト白血球におけるカンナビノイドレセプタの発現、*European Journal of Biochemistry*, 1993, 214, 173-180) のような種々の分野にわたる。

【0008】特に、カンナビノイドセプターに対して親和性を有する化合物は、胸腺の障害、嘔吐、筋弛緩、種々の神経障害、記憶障害、運動障害、片頭痛、喘息、癲癇、緑内障において、さもなければ、抗癌化学療法、虚血及び苦悶、起立性低血圧症、及び心不全において免疫調節剤及び向精神薬として有用である。

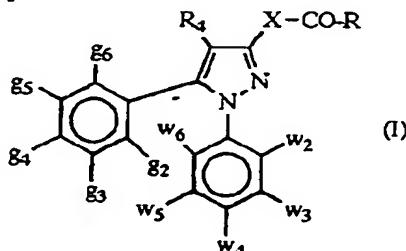
10

[0009]

【発明の概要】従つて、その特徴の一つに従えば、本発明は、式(1)の化合物、又はもし適切であればそれらの塩の1つに関する。

[0010]

【化 17】



但 L

—g₂、g₃、g₄、g₅ 及び g₆ 並びに w₂、w₃、w₄、w₅ 及び w₆ は、同じでも、異なっていてもよく、独立に水素、塩素原子或いは臭素原子、(C₁—C₃)—アルキル、(C₁—C₃)—アルコキシ、トリフルオロメチル、又はニトロ基であり、g₄ は任意にフェニル基である。

【0011】-R₄ は水素又は (C₁ - C₃) - アルキルである。

【0012】-Xは、直接の結合であるか、又は基-(CH₂)_xN(R₃)- (R₃は、水素又は(C₁-C₃)-アルキルであり、xはゼロ又は1である。)である。及び、

—Rは、—基—NR₁ R₂ である。但し、R₁ 及びR₂ は独立に、(C₁—C₆)—アルキル；任意に置換された非芳香族(C₃—C₁₅)炭素環基；アミノ(C₁—C₆)アミノ基；(アーバン)アミノ基；(アーバン)アミノ基；

（アルキル基（アミノは任意に） $(C_1 - C_3)$ ）アルキルによって二置換されている。）；シクロアルキル（ $C_1 - C_3$ ）アルキル（シクロアルキルは $C_3 - C_{12}$ である。）；無置換フェニル、又はハロゲン、 $(C_1 - C_5)$ アルキル、若しくは $(C_1 - C_5)$ アルコキシによって一置換或いは多置換されたフェニル；フェニル（ $C_1 - C_3$ ）アルキル；ジフェニル（ $C_1 - C_3$ ）アルキル；ナフチル；アントラセニル；5から8員環の約和ヘテロ環基（該ヘテロ環基は、無置換であ

るか又は ($C_1 - C_3$) -アルキル、ヒドロキシル、或いはベンジル基で置換されている。) ; 1-アダマンチルメチル: 無置換芳香族ヘテロ環、或いはハロゲン、($C_1 - C_5$) アルキル、($C_1 - C_5$) -アルコキシで置換又は多置換されたヘテロ環: 無置換の芳香族ヘテロ環で置換された ($C_1 - C_3$) -アルキル、又はハロゲン、($C_1 - C_5$) -アルキル、($C_1 - C_5$) -アルコキシによって一置換或いは多置換された芳香族ヘテロ環で置換された ($C_1 - C_3$) -アルキルである。さもなければ R_1 が水素であり、 R_2 が上で定

50 薦したとおりである。さもなければ、B₁ 及びB₂ は

11

これらを結合した窒素原子と共に5から8員環の飽和ヘテロ環基を形成する。前記ヘテロ環基は、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 並びに g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 が全て水素であるとき、モルホリン以外のものである：

—Rは、また—Xが—(CH₂)_xN(R₃)—であるとき、先に定義したような基R₂である；又は—Rは、—Xが直接の結合であるとき、基R₅である。但しR₅は、(C₁—C₃)—アルキル；無置換であるか又は(C₁—C₅)—アルキルで置換されている(C₃—C₁₂)—シクロアルキル；無置換であるか、又はハロゲン、(C₁—C₅)—アルキルによって置換されたフェニル—(C₁—C₃)—アルキル；シクロアルキル—(C₁—C₃)—アルキルであって、シクロアルキルが、C₃—C₁₂であり、無置換であるか、又は(C₁—C₅)—アルキルによって置換されているもの；又は2—ノルボルニルメチルである。

【0013】非芳香族性C₃—C₁₅の炭素環基には、縮合或いは架橋した飽和或いは不飽和の単環性又は多環性の基、任意にテルペン基が含まれる。これらの基は、任意に一置換又は多置換され、前記置換基は、置換カルボニル基とは異なる。有利には、単環式の基は(C₁—C₅)アルキル、(C₁—C₅)アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシ基から選択される少なくとも一つの基によって置換される。テルペン又はテルペン基、例えば、ボルニル、メンチル、又はメンテニルの場合には、テルペンのアルキル基は、置換基として考慮されないことが理解される。

【0014】単環式の基には、シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、及びシクロドデシルがある。これらは無置換であるか、又は少なくとも一つの(C₁—C₅)—アルキル、(C₁—C₅)—アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシ基で置換されている。

【0015】縮合、架橋、又はスピラニックな二環式、又は三環式の基には、例えば、ノルボルニル、ボルニル、イソボルニル、ノルアダマンチル、アダマンチル、及びスピロ[5.5]ウンデカニルが含まれる。前記基は、無置換であるか又は(C₁—C₅)—アルキルで置換されている。

【0016】5から8員環の飽和ヘテロ環基は、縮合或いは架橋した非芳香族性単環式、二環式、又は三環式ヘテロ環基であってヘテロ原子がS、O、又はNであるもの、又は、窒素、及び酸素或いは硫黄を含有する非芳香族性単環式ヘテロ環基を意味すると解される。前記基は、例えば、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、トロピル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、又はキヌクリジニルであり、1—ピロリジニル、1—ピペリジニル、1—ヘキサヒドロアゼビニル基、4—モルホリ

12

ニル基、及び4—チオモルホリニル基が有益である。

【0017】芳香族ヘテロ環は、単環式、又は二環式であり得、例えばピロリル、ピリジル、インドリル、キノリニル、チアゾリル、又はイソインダゾリルがある。これらの芳香族ヘテロ環は、無置換であるか、又は例えばハロゲン、(C₁—C₅)—アルキル又は(C₁—C₅)アルコキシで置換されていてもよい。好ましい芳香族ヘテロ環は、ピリジル基、ピロール基、インドール基であり、2—インドリル基又は3—インドリル基が特に好ましい。

【0018】上記式(I)において、好ましくは、置換基 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 並びに g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 の少なくとも1つは水素以外のものである。

【0019】上記式(I)において、Rが基—NR₁R₂であるとき、好ましくは、

—R₁は水素又は(C₁—C₆)—アルキル基であり、R₂は式(I)で定義したとおりである。又は—R₁及びR₂がそれぞれ(C₁—C₆)—アルキル基であるか、(C₃—C₆)—シクロアルキル基である。

又は—R₁が水素又は(C₁—C₆)—アルキル基であり、R₂がシクロアルキル—(C₁—C₃)—アルキル基(該シクロアルキル基はC₃—C₁₂)；非芳香族性(C₃—C₁₅)炭素環基(これは、無置換であるか又は前述のように置換されている)；無置換フェニル、又はハロゲン、(C₁—C₃)—アルキル又は(C₁—C₃)—アルコキシによって一置換或いは多置換されたフェニル基；2—或いは3—インドリルで置換されたフェニル—(C₁—C₃)—アルキル又は(C₁—C₃)—アルキルである。

【0020】特に好ましいのは、式(I)において、Rが基—NR₁R₂である場合は、R₁が水素又は(C₁—C₆)—アルキルであり、R₂が非芳香族性(C₃—C₁₅)炭素環基、シクロアルキル—(C₁—C₃)—アルキル(シクロアルキルはC₃—C₆である。)又は2—或いは3—インドリル—(C₁—C₃)—アルキルである。

【0021】好ましいアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、及びイソプロピルである。

【0022】上記式(I)において、有利には、Rが、—NR₁R₂であり、好ましくは以下の基(1)～(7)4)から選択される。

【0023】R₁及びR₂が、これらが結合された窒素原子と共にヘテロ環基であるとき、これは、好ましくは5—、6—又は7—員環の飽和ヘテロ環であり、他のヘテロ原子特に、酸素又は硫黄原子を含有していてよい。例えば、先に述べた制限のついた、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサヒドロアゼビン、モルホリン、又はチオモルホリンがある。

40

20

30

40

50

13

【0024】式(1)で定義されるようなRで表わされる基は、好ましくは以下の(1)～(74)から選択される基である。

- (1) プロピルアミノ
- (2) プチルアミノ
- (3) イソプロピルアミノ
- (4) ジペンチルアミノ
- (5) 2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルアミノ
- (6) ベンジルアミノ
- (7) 2-フェニルエチルアミノ
- (8) 3-フェニルプロピルアミノ
- (9) 3,3-ジフェニルプロピルアミノ
- (10) フェニルアミノ
- (11) 3-クロロフェニルアミノ
- (12) 4-メチルフェニルアミノ
- (13) シクロプロピルアミノ
- (14) シクソペンチルアミノ
- (15) シクロヘキシルアミノ
- (16) シクロヘプチルアミノ
- (17) シクロオクチルアミノ
- (18) シクロドデシルアミノ
- (19) 2-メチルシクロヘキシルアミノ
- (20) 3-メチルシクロヘキシルアミノ
- (21) cis-4-メチルシクロヘキシルアミノ
- (22) trans-4-メチルシクロヘキシルアミノ
- (23) cis-4-tert-ブチルシクロヘキシルアミノ
- (24) trans-4-tert-ブチルシクロヘキシルアミノ
- (25) 4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ
- (26) 2-メトキシシクロヘキシルアミノ
- (27) 4-エチルシクロヘキシルアミノ
- (28) 2,6-ジメチルシクロヘキシルアミノ
- (29) N-メチルシクロヘキシルアミノ
- (30) N,N-ジシクロヘキシルアミノ
- (31) エンド-2-ノルボルニルアミノ(又はエンド-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミノ)
- (32) エキソ-2-ノルボルニルアミノ(又はエキソ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミノ)
- (33) 1-アダマンチルアミノ
- (34) 2-アダマンチルアミノ
- (35) 1-ノルアダマンチルアミノ
- (36) (1R)-ボルニルアミノ
- (37) (1R)-イソボルニルアミノ
- (38) スピロ[5.5]ウンデカニルアミノ
- (39) シクロヘキシルメチルアミノ
- (40) 1-アダマンチルメチルアミノ
- (41) (2-テトラヒドロフラニル)メチルアミノ

14

- (42) 2-(N-メチル-2-ピロリル)エチルアミノ
- (43) 2-(2-ピリジニル)エチルアミノ
- (44) (2-インドリル)メイルアミノ
- (45) N-メチル(2-インドリル)メチルアミノ
- (46) 2-(3-インドリル)エチルアミノ
- (47) N-メチル-2-(3-インドリル)エチルアミノ
- (48) 4-(N-ベンジルピペリジニル)アミノ
- 10 (49) 3-キヌクリジルアミノ
- (50) エキソ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-2-アミノ
- (51) ピシクロ[2.2.2]オクタン-2-アミノ
- (52) 3-クロロビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-2-アミノ
- (53) ピシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン-5-アミノ
- (54) エキソ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミノ
- 20 (55) エンド-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミノ
- (56) エンド-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミノ
- (57) エキソ-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミノ
- (58) エンド-トリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカン-8-アミノ
- (59) N-エチル-1-アダマンチルアミノ
- (60) トリシクロ[2.2.1.0^{2,6}]ヘプタン-3-アミノ
- 30 (61) ピシクロ[3.3.1]ノナン-9-アミノ
- (62) エンド-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミノ(又はフェンキルアミノ)
- (63) (1R,2S-エンド)-(+)-ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミノ
- (64) (1R,2S-エキソ)-(-)-ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミノ
- (65) (1S,2R-エンド)-(-)-ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミノ
- (66) (1S,2S-エキソ)-(+)-ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミノ
- (67) 1-ピペリジニルアミノ(68) 1-ピロリジニルアミノ
- (69) 1-ヘキサヒドロアゼビニルアミノ
- (70) 4-モルホリニルアミノ
- (71) 4-チオモルホリニルアミノ
- (72) N-メチル-エキソ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミノ
- 50 (73) N-エチル-エキソ-ビシクロ[2.2.1]

15

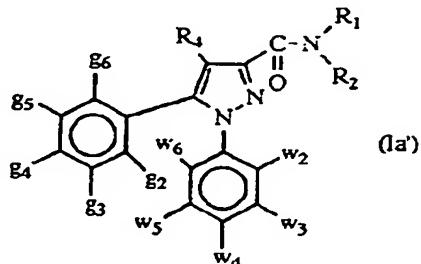
ヘプタン-2-アミノ

〔74〕 N-プロピル-エキソ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミノ

上記式(I)の生成物としては、以下の式(Ia)のものが有益であり、特に式(Ia')のもの、及びそれらの塩が有益である。

【0025】

【化18】



但し、w₂、w₃、w₄、w₅及びw₆、g₂、g₃、g₄、g₅及びg₆並びにR₄は、式(I)で先に定義したとおりである。R₁は水素又は(C₁—C₆)—アルキルであり、R₂は非芳香族性C₃—C₁₅炭素環基、又は1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ヘキサヒドロアゼビニル、4-モルホリニル、及び4-チオモルホリニルから選択される5~8員環の飽和ヘテロ環基である。

〔0026〕式(I)の生成物の内、以下の式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)及び(If)並びに適切な場合にはそれらの塩が特に有益である。但し、置換基w₂、w₃、w₄、w₅及びw₆並びにg₂、g₃、g₄、g₅及びg₆の少なくとも1つが水素以外のものであり、R₁が水素又は(C₁—C₆)—アルキルであり、R₂が先に定義したとおりであり、R₃が水素又は(C₁—C₃)—アルキル基であり、R₄が水素またはメチル基であり、R₅がシクロアルキル—(C₁—C₃)—アルキル(該シクロアルキルはC₃—C₆である)又はフェニル—(C₁—C₃)—アルキル(これは無置換であるか、又はメチル基、フッ素原子或いは塩素原子で置換されている。)である。

〔0027〕これらの後者の特に有益な生成物として、—R₁が(C₁—C₆)—アルキルであるとき、メチル基、エチル基、プロピル基、及びイソプロピル基が好ましい。

〔0028〕—R₃が(C₁—C₃)—アルキルであるとき、メチル基が好ましい。

〔0029〕—好ましい基R₂は、非芳香族性C₃—C₁₅炭素環基(これは無置換であるか、又は(C₁—C₄)—アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル或いはt-ブチルによって、又は2或いは3のメチル基によって置換されている。)、例えばメチル、エチル、或いはt-ブチル-シクロヘキシル基、又はジメチル-或いはトリメチル-シクロヘキシル基：

20

16

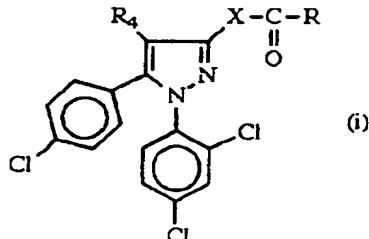
シクロアルキル—(C₁—C₃)—アルキル基(シクロアルキルは、C₃—C₆である。)；2-或いは3-インドリル基で置換された(C₁—C₃)—アルキル基；2-及び3-インドリル基；並びに1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ヘキサヒドロアゼビニル、4-モルホリニル、及び4-チオモルホリニル基である。及び

—好ましい基R₅は、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、ベンジル、4-メチルベンジル、及びフェニル基である。

〔0030〕上記式(I)の生成物の内、式(i)のもの及びそれらの塩が、極めて有益である。

【0031】

【化19】



但しR₄、X、及びRは式(I)で先に定義したとおりである。

〔0032〕特にR₄が、水素又はメチル基であるか、又はR₄が水素或いはメチル基であり、Xが直接の結合であるときが極めて有益である。

〔0033〕R₄が水素又はメチルであり、Xが直接の結合であり、Rが—NR₁R₂(但しR₁は水素、或いはメチル基、R₂は非芳香族性C₃—C₁₅の炭素環基、又は1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ヘキサヒドロアゼビニル、4-モルホリニル、及び4-チオモルホリニルから選択される5~8員環のヘテロ環基である。)である式(i)の化合物、及びそれらの塩が特に好ましい。

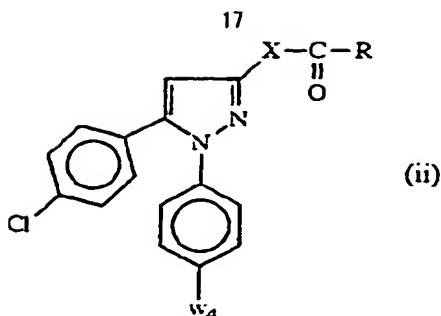
〔0034〕特に好ましい式(i)の他の化合物は、R₄が、水素又はメチル基であり、Xが、—(CH₂)_x—N(R₃)であり、Rが—NR₁R₂のもの及びそれらの塩である。但しXはゼロ又は1であり、R₁は水素であり、R₃は水素又はメチル基であり、R₂は、フェニル(これは無置換であるか、又は一又は二のハロゲン原子、(C₁—C₅)—アルキル基或いは(C₁—C₅)—アルコキシ基で置換されている。)、又は非芳香族性C₃—C₁₅炭素環基である。

〔0035〕式(I)化合物のうち、式(ii)のもの及びそれらの塩も有益である。

【0036】

【化20】

50



但し、X及びRは式（I）で先に定義したとおりである。w₄はメチル或いはメトキシ基である。

【0037】特に、w₄がメチル或いはメトキシ基であり、Xが直接の結合であり、Rが基—NR₁R₂（R₁は水素或いはメチル基、R₂は非芳香族性C₃—C₁₅炭素環基である。）である式（ii）の化合物及びその塩が有益である。

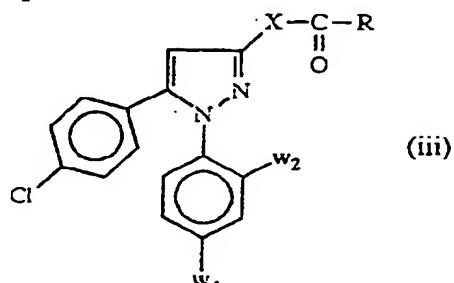
【0038】有益なサブクラスには、式（i i）の化合物、又はそれらの塩であって、w₄が、メチル或いはメトキシ基であり、Xが基—(CH₂)_xN(R₃)—（xはゼロ又は1であり、R₃は水素又はメチル基である。）であり、Rが基—NR₁R₂（R₁は水素であり、R₂は無置換フェニル又は、一或いは二のハロゲン原子、(C₁—C₅)—アルキル基或いは(C₁—C₅)—アルコキシ基で置換されたフェニルである。）、又は非芳香族C₃—C₁₅炭素環基であるものが含まれる。

【0039】本発明に従った他の価値のある化合物は、式（I）の化合物、及びそれらの塩であって、w₂、w₃、w₄、w₅及びw₆；g₂、g₃、g₄、g₅及びg₆；R₄；及びXが式（I）で定義したとおりであり、Rが—NR₁R₂（R₁が水素或いは(C₁—C₆)—アルキル基であり、R₂が2—或いは3—インドリルー(C₁—C₃)—アルキル基、又は2—或いは3—インドリル基である。）のものである。

【0040】後者のうち、式（iii）の生成物及びそれらの塩が特に価値がある。

【0041】

【化21】



但しXは式（I）で先に定義したとおりであり、Rは基—NR₁R₂（R₁は水素或いは(C₁—C₆)—アルキルであり、R₂は2—或いは3—インドリルー(C₁—C₃)—アルキル基である。）である。

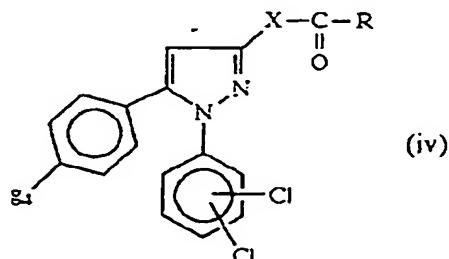
10

—C₃）—アルキル基、又は2—或いは3—インドリル基である。）であり、w₂が水素、w₄がメチル基或いはエチル基であるか、又はw₂及びw₄が塩素原子である。

【0042】前記式（I）に含まれる化合物のうち、式（iv）のもの、及びそれらの塩も価値がある。

【0043】

【化22】



但し、X及びRは式（I）で先に定義したとおりであり、w₄は臭素原子、又はメチル或いはトリフルオロメチルである。

20

【0044】式（iv）の好ましい生成物としては、2つの塩素原子が、2、3—、2、4—、2、5—又は3、4—位にあり、式（iv）のこれらの好ましい生成物のうち、Xが直接に結合し、Rが基—NR₁R₂（R₁は水素或いは(C₁—C₆)—アルキルであり、R₂は3～15の炭素原子を含有する非芳香族性炭素環基である。）であるものが特に好ましい。

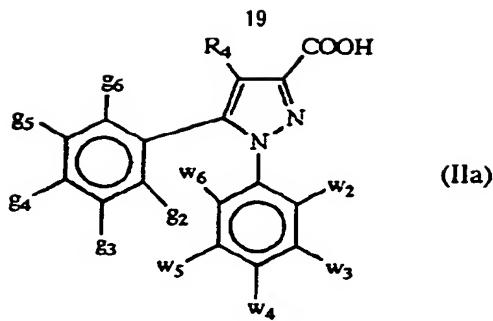
30

【0045】適切な場合には、本発明に従った化合物の塩、特に上記の式（I）、（I a'）、（i）、（ii）及び（iii）並びに以下の（I a）、（I b）、（I c）、（I d）、（I e）及び（I f）には、生成物の適切な分離或いは結晶化を可能にする鉱酸、又はピクリン酸或いはシュウ酸のような有機酸の塩、及び塩酸塩、臭素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、磷酸二水素酸塩、メタンスルホン酸塩、メチルスルフェート、マレイン酸塩、フマル酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、グリコネート、グルコネート、クエン酸塩及びイセチオネート（isethionate）のような薬学的に許容される塩を形成するものが含まれる。

【0046】他の、その特徴にしたがって、本発明は、化合物（I）を調製するための方法に関する。該方法は、下式のピラゾール-3-カルボン酸誘導体、又はその活性化された形の1つ、即ち該カルボン酸誘導体のエステル或いは酸塩化物の1つを、以下のように処理することを具備した方法である。

【0047】

【化23】



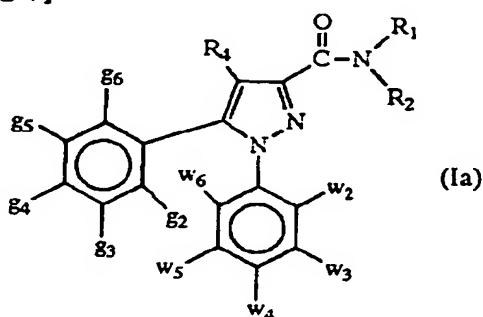
但し、w₂、w₃、w₄、w₅及びw₆；g₂、g₃、g₄、g₅及びg₆；並びにR₄は式(I)で定義したとおりである。

【0048】即ち、

・式HNR₁ R₂のアミン(R₁及びR₂は式(I)で定義したとおりである。)と処理し、下式のアミドを得るか、又は

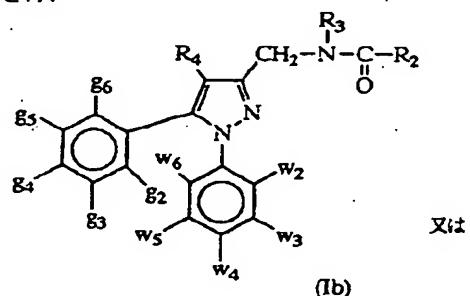
【0049】

【化24】



但し、w₂、w₃、w₄、w₅及びw₆；g₂、g₃、g₄、g₅及びg₆；並びにR₄、R₁及びR₂は式(I)で定義したとおりである。

【0050】・任意に、一級アミンR₃ NH₂(R₃は式(I)で定義したとおりである。)と処理し、下式の中間体アミドを得、

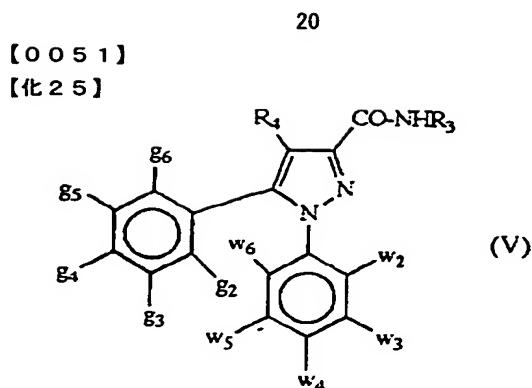


又は

但し、w₂、w₃、w₄、w₅及びw₆；g₂、g₃、g₄、g₅及びg₆；並びにR₂、R₃及びR₄は式(I)で定義した通りである。

【0054】・或いは、ジフェニルホスホリルアジド誘導体と塩基性媒体中で反応し、ついで酸で処理することによって下式の中間体アミンを得、

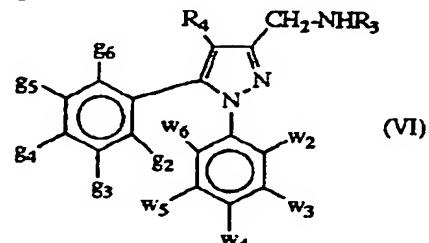
【0055】



但し、w₂、w₃、w₄、w₅及びw₆；g₂、g₃、g₄、g₅及びg₆；並びにR₄及びR₃は式(I)で定義した通りである。これを金属水素化物と反応することによって、下式の中間体アミンを得、

【0052】

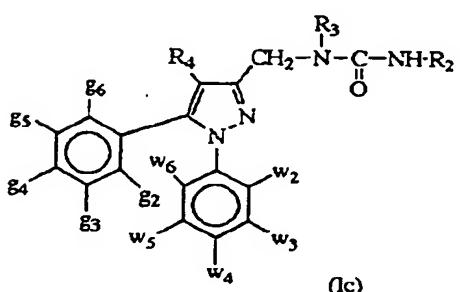
【化26】



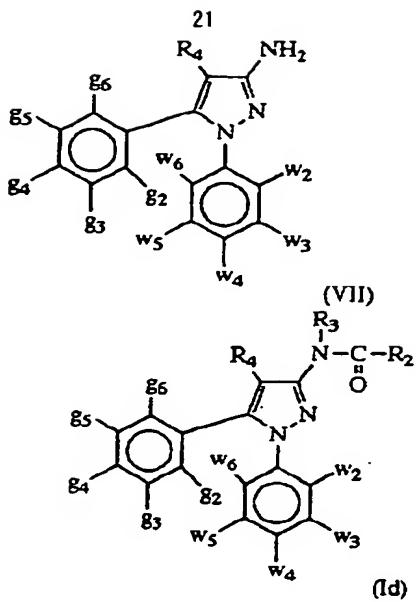
但し、w₂、w₃、w₄、w₅及びw₆；g₂、g₃、g₄、g₅及びg₆；並びにR₄及びR₃は式(I)で定義した通りである。このものを、式R₂ COClの酸塩化物又は式R₂ - N=C=O(R₂は式(I)で定義したとおりである。)のイソシアネートと反応し、下式のアミド又は尿素にそれぞれ変換する。

【0053】

【化27】



【化28】



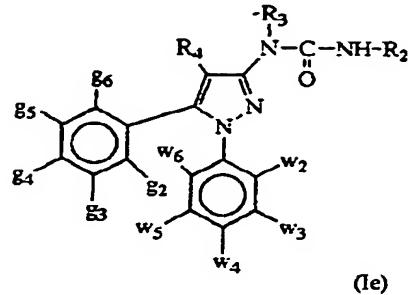
及び

22

但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 : g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 : 並びに R_4 は式 (I) で定義した通りである。このものを酸塩化物 $R_2 COCl$ 又はイソシアネート $R_2 - N = C = O$ と反応し、それぞれ、アミド及び尿素を得ること。

【0056】

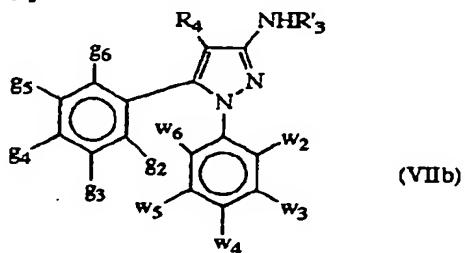
【化29】



但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 : g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 : 並びに R_4 は式 (I) で定義した通りであり、 R_3 は水素である。また、 R_3 が水素以外である同様の化合物は、下式の二級アミンに変換され、次いでこれが酸塩化物 $R_2 COCl$ 又はイソシアネート $R_2 - N = C = O$ と反応され、 R_3 が水素以外である上記で定義された式 (Id) 及び (Ie) のアミド及び尿素を与える上記一級アミン (VII) によって調製される。

【0057】

【化30】

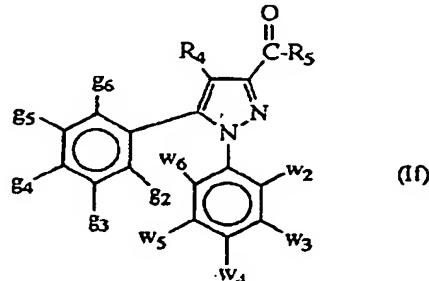


但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 : g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 : 並びに R_4 は、式 (I) で定義した通りであり、 R'^3 は $(C_1 - C_2) - \text{アルキル}$ である。

【0058】・或いは、有機マンガン試薬 $R_5 MnX_1$ (R_5 は式 (I) で定義したとおりであり、 X_1 はハロゲンである。) と反応し、下式のケトン誘導体を得る。

【0059】

【化31】



次いで、適切であれば、得られた化合物をそれらの塩の1つに変換する。

【0060】好ましい手順として、式 (I) のピラゾールは、酸及び酸塩化物によってエステル基をアミド、尿素、又はケトンに変換することによって対応するエステルから合成され得る。

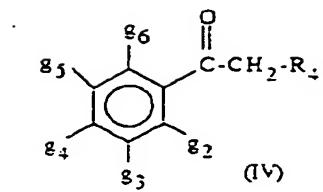
【0061】前記エステルは *Berichte*, 1887, 20, 2185 に記載された方法を適用することによって合成される。

【0062】化合物 (I) を、それらのメチルエステル又はエチルエステル ($A_1 k = CH_3$ 又は $C_2 H_5$) を経て調製するための反応スキームは以下のスキーム 1 に示されている。

【0063】

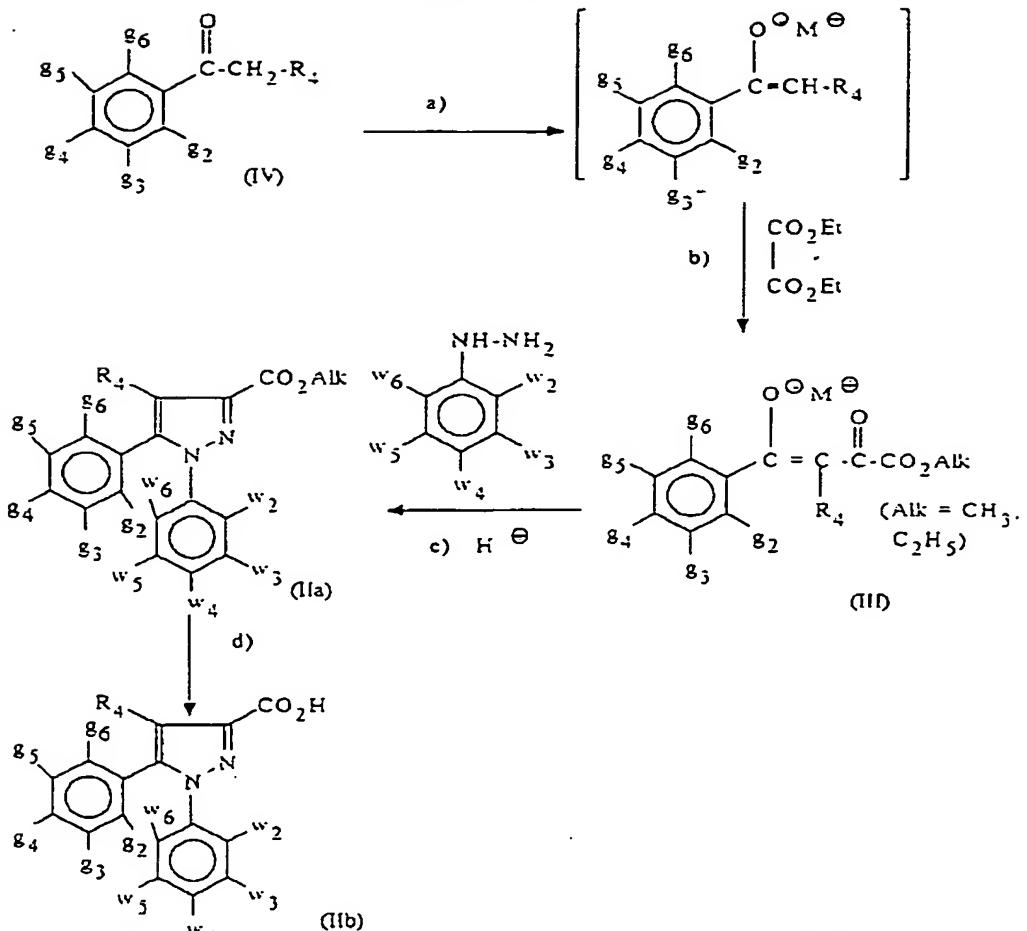
【化32】

23



スキーム 1

24



最初のステップa) は、式(IV) (R_4 並びに g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 は式(I) で定義した通りである。) のアセトフェノン誘導体のアルカリ金属塩の調製よりなる。次にこれに、等モル量のシュウ酸ジエチルを加え(ステップb)、式(III) のケトエステルを得る。

【0064】 $R_4 = H$ である場合には、アルカリ金属は好ましくはナトリウムであり、ケトエステル(III) の塩 ($A_1 k = CH_3$) は、Bull. Soc. Chim. Fr., 1947, 14, 1098, に従ってメタノール中でナトリウムメチレートを用いてステップa) を行なうことによって得ることができる。

【0065】 $R_4 = CH_3$ である場合には、アルカリ金属はリチウムが好ましく、ケトエステルの塩(III) ($A_1 k = C_2 H_5$) は、J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 1389, に従って、エチルエーテル中でヘキサメチルジシラザンのリチウム塩を用いてステップa) を行なうことによって得ることができる。

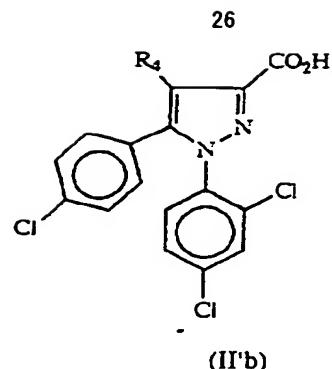
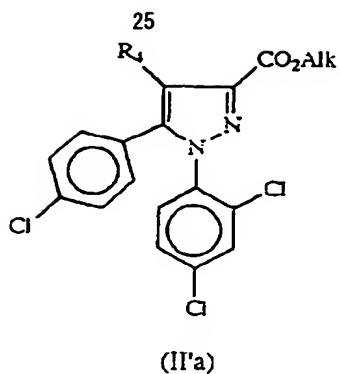
30 【0066】 この方法で調製されたアルカリ金属塩(II) は、次に、酢酸中で過剰のヒドラジン誘導体と加熱還流される(ステップc)。氷水中で沈殿させ3-ピラゾールエステル(IIa)を得る。

【0067】 これらのエステル(IIa)は次に、アルカリ性試薬、例えば水酸化カリウムと反応され、次いで酸性にすることによって、これらの酸に変換される(ステップd)。

【0068】 上記スキーム1において、式(IIa)のエステル(w_2 及び w_4 が塩素原子、 w_3 、 w_5 及び w_6 が水素、 g_4 が塩素原子、 g_2 、 g_3 、 g_5 及び g_6 が水素、及び $A_1 k$ が $(C_1 - C_5)$ 一アルキルである。) 及び対応する酸(IIb)は、特に有益な化合物(i)を調製するための新規な鍵中間体であり、従って、本発明の更なる特徴を表わす。これらの化合物は、以下の(II'a)又は(II'b)の式になる。

【0069】

【化33】

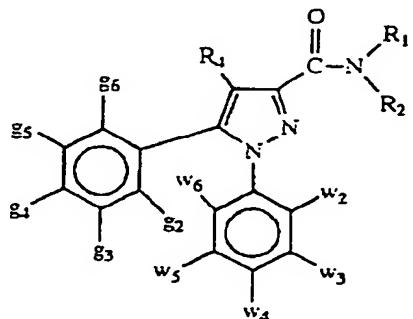


又は

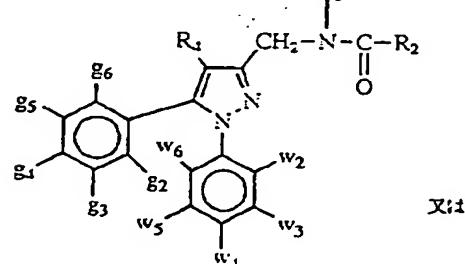
Xが直接の結合である場合、本発明の式 (I a) に従つたアミドは、酸 (II b) の官能性誘導体、好ましくは塩化物から通常の方法に従つて調製される。

【0070】

【化34】



(I a、但し、Xは直接の結合である。)



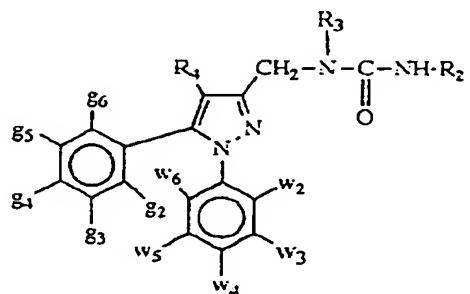
(I b、但し、x = 1 及び R = R2)

但し、w2、w3、w4、w5 及び w6 : g2、g3、g4、g5 及び g6；並びに R1、R2 及び R4 は式 (I) で定義した通りである。従つて、前記酸 (II b) を、常法に従つて調製された式 HNR_1R_2 のアミンで置換し、本発明に従つた化合物 (I a) が得られる。

【0071】Xが基- $(CH_2)_x-N(R_3)-(x$ 及び R_3 は式 (I) で先に定義したとおりである。) であるとき、本発明の式 (I b) 及び (I c) に従つたアミド及び尿素は、

【0072】

【化35】



(I c、但し、x = 1 及び R = NH-R2)

但し、w2、w3、w4、w5 及び w6 : g2、g3、g4、g5 及び g6；並びに R2、R3 及び R4 は式 (I) で定義した通りである。以下のスキーム2に従つ

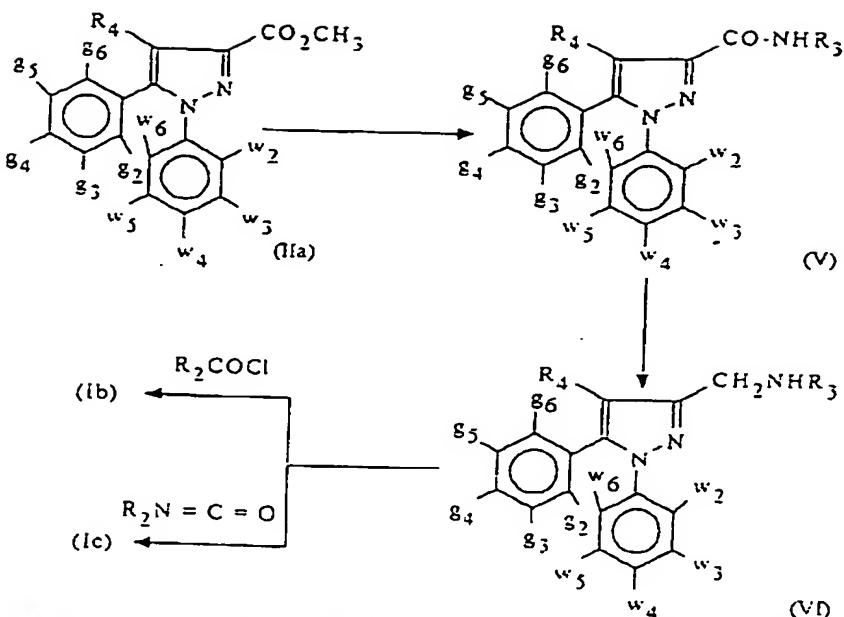
て、上述したエステル (II a) から調製される。

【0073】

【化36】

27

スキーム 2



エステル (IIa) の中間体アミド (V) への変換は、例えば、対応する酸塩化物を経て行なわれ得る。この酸塩化物はエタノールのようなアルカノール中で $R_3 \text{ NH}_2$ と反応される。

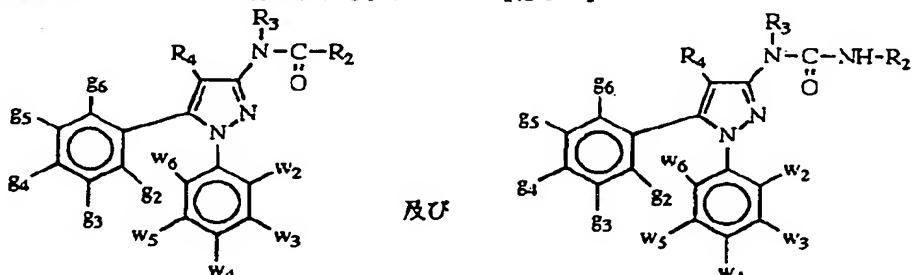
【0074】次に、アミド (V) のアミン (VI) への還元は、水素化アルミニウムリチウムのような金属水素化物によって、又は好ましくは、THF 溶液としての $\text{BH}_3 - \text{THF}$ 錯体と還流することによって行なわれる。ア

ミン (VI) は次に、従来法、例えば酸塩化物 $R_2 \text{ COCl}$ またはイソシアネート $R_2 - \text{N} = \text{C} = \text{O}$ と反応することによって、本発明のアミド (Ib) 又は尿素 (Ic) にそれぞれ変換される。

【0075】本発明に従った、式 (Id) 及び (Ie) のアミド及び尿素は、

【0076】

【化37】



(Id、但し、 $X = -\text{N}(\text{R}_3) -$)

(Ie、但し、 $X = -\text{N}(\text{R}_3) -$
及び $\text{R}_1 = \text{H}$)

但し、 g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 ； w_2 、 w_3 、
 w_4 、 w_5 及び w_6 ；並びに R_2 、 R_3 及び R_4 は式

(I) で定義した通りである。先に得られたピラゾール

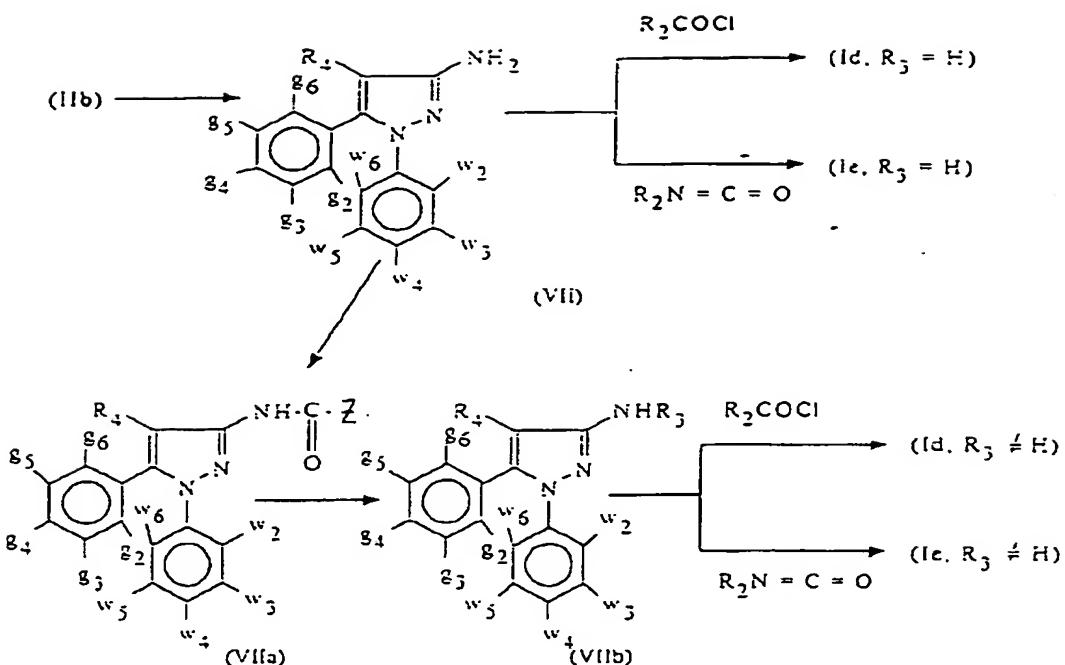
-3-カルボン酸から以下のスキーム 3 に従って調製さ

れる。

【0077】

【化38】

スキーム3



酸 (IIb) は、Curtius 反応、例えば、*Synthesis*, 1990, 295に記載されているように、塩基性媒体中でジフェニルホスホリルアジドを使用し、次いで塩酸又はトリフルオロ酢酸のような強酸で処理することによって対応するアミンに変換される。アミン (VII) は、次に通常の方法によって、本発明に従ったアミド (Id) 又は尿素 (Ie) に変換される。例えば、R₃ = H である (Id) の場合、酸塩化物 R₂COCl との反応によって変換される。また、R₃ = H である (Ie) の場合は、イソシアネート R₂-N=C=O と反応することによって

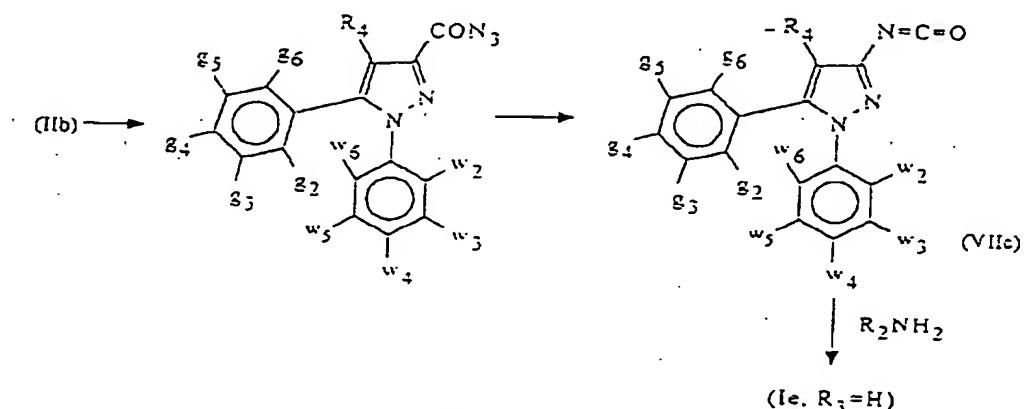
変換される。
【0078】他の方法として、R₃ = H である尿素 (Ie) は逆の反応によって調製され得る。酸 (IIb) を、*J. Org. Chem.* 1961, 26, 3511, に開示されたように、以下のスキーム4にしたがって対応するイソシアネート (VIIc) に変換する。

【0079】次に、イソシアネート (VIIc) とアミン R₂NH₂ の反応により、尿素 (Ie) を直接に得る。

【0080】

【化39】

スキーム4



R₃ が水素以外である化合物 (Id) 及び (Ie) を調製するためには、まず一級アミン (VII) を、例えば酸塩化物 R'₃COCl (R'₃ = (C₁-C₂)-アル

キル) と反応し、次いで得られたアミド (VIIa) を例えば、THF 中の BH₃ との反応によって還元するような一連の反応で第二級アミンに変換する。R₃ がメチルで

31

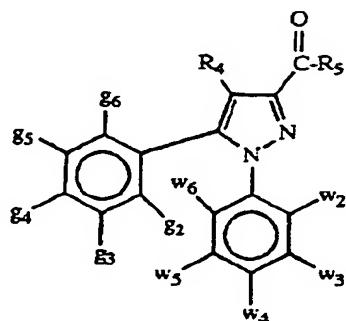
ある場合、アミン (VII) を *t* *e* *r* *t* - ブチルジカルボネート、(Boc)₂O、又は蟻酸と酢酸の混合物と反応し、それぞれカルバメート (VIIa, Z=O t Boc)、又はホルムアミド (VIIa, Z=H) を得ることが好ましい。次に、生成物は、例えば LiAlH₄ で還元され、アミン (VIIb, R₃=CH₃) を与える。

【0081】次に二級アミンは、先に説明した本発明に従って、アミド (I d) 及び尿素 (I e) に変換される。

【0082】式 (I f) の本発明に従ったケトン誘導体 10 は、

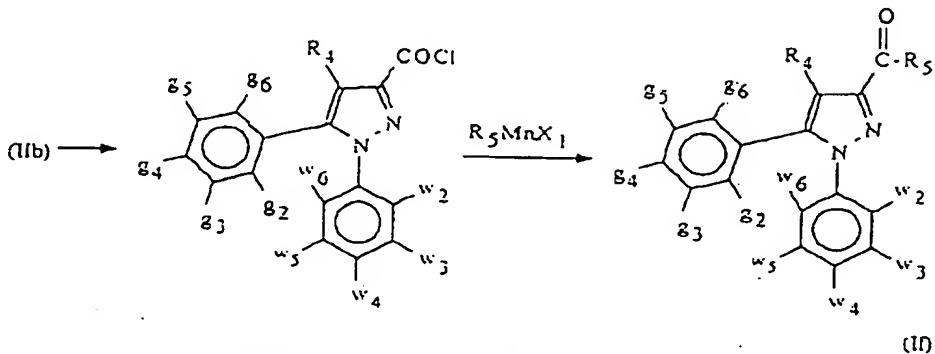
【0083】

【化40】



(I f、但し、Xは直接の結合であり、R=R₅)

スキーム5



酸 (IIb) は常法によって酸塩化物に変換される。この酸塩化物は、次に、例えば、Tetrahedron Letters, 1989, 30, 7369, に記載の方法を用いて、適切な有機マンガン試薬、R₅MnX₁ (R₅ は式 (I) で定義したとおりであり、X₁ はハロゲン、好ましくは塩素原子である。) と反応させることによって本発明に従ったケトン

32

但し、g₂、g₃、g₄、g₅ 及び g₆；w₂、w₃、w₄、w₅ 及び w₆；並びに R₄ 及び R₅ は式 (I) で定義した通りである。好ましくは、上述したピラゾール-3-カルボン酸 (IIb) から下記のスキーム5に従って調製される。

【0084】

【化41】

10

は、

【0083】

【化40】

誘導体 (I f) に変換される。

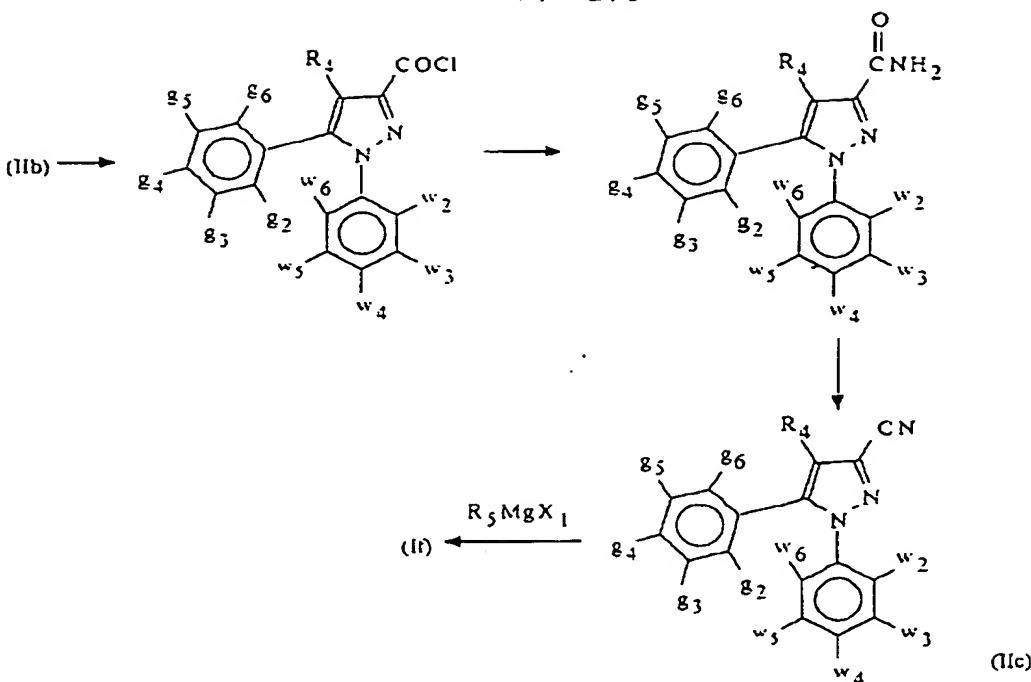
【0085】別の方法として、ケトン誘導体 (I f) は、以下のスキーム6に従って、ニトリル (IIc) を経て酸 (IIb) から調製される。

【0086】

【化42】

40

スキーム 6



(IIb) は、例えばこれを酸塩化物に変化し、次いでアミノ化 (NH_3 / THF / 水) し、得られたアミドを、例えば、J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 1701, に記載されているようにピリジン中で $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ で処理することによって脱水するような従来の方法で (IIc) に変換される。

【0087】この方法で得られたニトリル (IIc) は、次に有機金属試薬、好ましくは式 R_5MgX_1 の有機マグネシウム試薬と処理され、酸で処理された後、ケトン (IIf) を与える。

【0088】この方法で得られた式 (I) の化合物は、遊離の塩基、又は適切な場合には塩の形で、従来の方法で単離される。

【0089】式 (I) の化合物が、遊離の塩基の形で得られる場合は、遊離の塩基を有機溶媒中の選択された酸と処理することによって塩が形成される。例えばイソブロパノールのようなアルコールに溶解された遊離の塩基を、同じ溶媒中の酸溶液で処理することにより、対応する塩が得られる。このものは従来技術で単離される。

【0090】例えば、塩酸塩、臭素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、磷酸二水素酸塩、メタヌスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、及びナフタレン-2-スルホン酸塩が、本方法によって調製される。

【0091】反応が完結したとき、式 (I) の化合物は、それらの1つの塩の形態、適切な場合には、例えば塩酸塩又はシュウ酸塩として単離される。この場合、必要であれば、前記の塩を、水酸化ナトリウム或いはトリエチルアミンのようなミネラルベース (mineral base)

或いは有機塩基で中和するか、又は炭酸ナトリウム或いは炭酸カリウム、又は重炭酸ナトリウム或いは重炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩或いはアルカリ金属重炭酸塩で中和することによって、遊離の塩基が調製されうる。

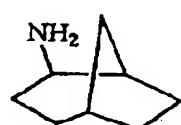
【0092】式 HNR_1R_2 のアミンは、商業的に入手可能か、或いは文献に記載されているか、又は以下に記載された「調製」に従った公知の方法で調製される。

【0093】これらのアミンの好ましい例には以下に示されたものがある。

(1) ビシクロ [3.2.1] オクタン-2-イルアミン：これは、H. Maskill 等、J. Chem. Soc. Perkin II, 1984, 119, に従って調製される。

【0094】

【化43】

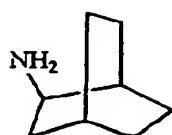


(2) ビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イルアミン：これは、R. Seka 等、Ber. 1942, 1379, に従って調製される。

【0095】

【化44】

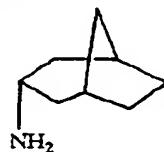
35



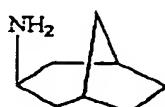
(3) エンドー及びエキソ-ビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イルアミン：これは、H. Maskill 等、J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1984, 1369. に従って調製される。

【0096】

【化45】



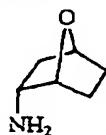
及び



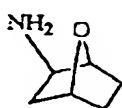
(4) エンドー及びエキソ-7-ビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-3-イルアミン：これは、W.L. Nelson 等、J. Heterocyclic Chem., 1972, 9, 561. に従って調製される。

【0097】

【化46】



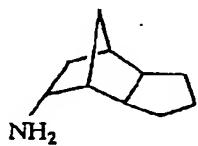
及び



(5) エンドートリシクロ [5.2.1.0^{2,6}] デカシ-8-アミン：これは、G. Buchbauer 等、Arch. Pharm., 1990, 323, 367に従って調製される。

【0098】

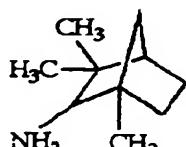
【化47】



(6) エンドー-1,3,3-トリメチルビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イルアミン：これは、Ingersoll 等、J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3360 に従って調製される。

【0099】

【化48】



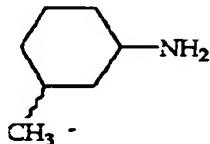
10

36

(7) 3-メチルシクロヘキシルアミン：これは、Smit h 等、J. Org. Chem., 1952, 17, 294. に従って調製される。

【0100】

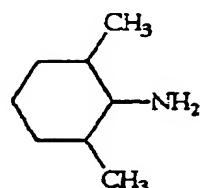
【化49】



(8) 2,6-ジメチルシクロヘキシルアミン：これは、Cornubert 等、Bull. Soc. Chim. Fr., 1945, 12, 367. に従って調製される。

【0101】

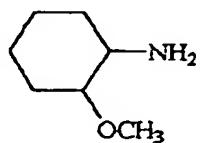
【化50】



(9) 2-メトキシシクロヘキシルアミン：これは、Noyce 等、J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 768. に従って調製される。

【0102】

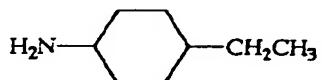
【化51】



(10) 4-エチルシクロヘキシルアミン：これは、A. Shirahata 等、Biochem. Pharmacol., 1991, 41, 205. に従って調製される。

【0103】

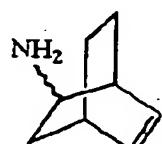
【化52】



(11) ビシクロ [2.2.2] オクタ-2-エン-5-アミン：これは、H.L. Goering 等、J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 1391. に従って調製される。

【0104】

【化53】



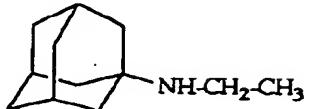
(12) N-エチル-1-アダマンチルアミン：これ

37

は、V.L.Narayanan 等、J.Med.Chem., 1972, 15, 44
3. に従って調製される。

【0105】

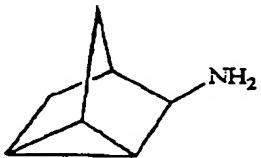
【化54】



(13) トリシクロ [2.2.1.0^{2,6}] ヘプタン-3-イルアミン：これは、G.Muller等、Chem.Ber., 1965, 98, 1097, に従って調製される。

【0106】

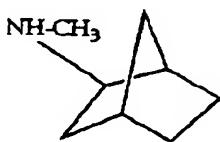
【化55】



(14) N-メチル-エキソビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イルアミン：これは、W.G.Kabalka等、Synth.Commun., 1991, 20, 231, に従って調製される。

【0107】

【化56】



アミンR₃ NH₂ は商業的に入手可能であるか、公知の方法によって調製される。

【0108】酸塩化物R₂ COClは商業的に入手可能であるか、対応する酸から公知の方法によって調製される。

【0109】イソシアネートR₂-N=C=Oは商業的に入手可能であるか、対応するアミンから（ホスゲンとの反応）、或いは対応する酸から（Curtius転移）公知の方法によって調製される。

【0110】本発明に従った化合物は、生化学的試験に付される。

【0111】化合物(I)及び適切な場合はそれらの塩は、Devane等、Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613に開示された実験条件下で行なわれる試験において、in vivoでカンナビノイドレセプターに良好な親和性を示した。

【0112】また、本発明に従った化合物は、電気的に刺激され、単離された器官の標本に存在するカンナビノイドレセプターに対しても親和性を有する。これらの試験は、Roselt等、Acta Physiologica Scandinavica, 1975, 94, 142-144 及びNicolau等、Arch. Int. Pharmac

38

odyn., 1978, 236, 131-136 に従って、モルモットの回腸及びマウスの精管で行なわれる。

【0113】本発明に従った化合物は、一般に投与量単位で投与される。

【0114】前記投与量単位は、好ましくは、活性成分が薬学的賦形剤と混合された薬学的組成物で処方される。

【0115】従って、他のその特徴にしたがって、本発明は、式(I)の化合物、及び薬学的に許容されるその塩の1つが活性成分として存在する薬学的組成物に関する。

【0116】上記式(I)の化合物及び薬学的に許容されるそれらの塩が、治療される哺乳動物の体重1キログラム当たり0.01から100mgの日用量、好ましくは2.5から50mg/kgの日用量で使用される。ヒトにおいては、投与量は、治療を受ける者の年令、或いは治療の方法、即ち予防又は治療に依存して、好ましくは1日当たり0.5から4000mg、より好ましくは2.5から10000mgまで変化する。

【0117】経口、舌下、皮下、筋肉内、静脈内、経皮、局所、又は直腸投与に対する本発明の薬学的組成物において、活性成分は、従来の薬学的担体と混合された投与単位形態で動物及びヒトに投与される。適切な投与単位形態には、錠剤、ゼラチンカプセル、粉末、顆粒、及び経口摂取できる溶液或いは懸濁液のような経口投与のための形態、舌下及び舌下錠投与ための形態、皮下、筋肉内、静脈内、鼻腔内、或いは眼内投与のための形態、並びに直腸投与の形態が含まれる。

【0118】本発明の薬学的組成物において、活性成分は、一般に投与量単位当たり0.5から1000mg、好ましくは1から2000mgの前記活性成分を含有した投与量単位として処方される。

【0119】錠剤の形態で固体組成物を調製する場合、主な活性成分は、ゼラチン、澱粉、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アラビアゴム等の薬学的賦形剤と混合される。錠剤は、蔗糖又は他の適切な基質でコーティングされ得るか、さもなければ、錠剤は活性を持続あるいは遅延させるように、及び連続的に決められた量の活性成分を放出するように処理され得る。

【0120】ゼラチンカプセルの形態での製剤は、活性成分を希釈剤と混合し、得られた混合物を軟質又は硬質ゼラチンカプセルに注入する。

【0121】シロップ又はエリキシルの形態の製剤は、好ましくは、カロリーのない甘味料、防腐剤としてのメチルパラベン及びプロピルパラベン、着色剤、並びに適切な着色剤と共に活性成分を含有し得る。

【0122】分散性の粉末又は顆粒は、分散剤或いは湿潤剤、又はポリビニルピロリドンのような懸濁剤と、及び甘味料或いは味矯正剤とも混合された活性成分を含有する。

【0123】直腸投与は、例えばココアバター又はプロピレングリコールのような腸内温度で融けるバインダーで調製された坐薬を使用して行なわれる。

【0124】非経口、鼻腔内又は眼内投与は、薬理学的に適切な分散剤及び/又は潤滑剤、例えばプロピレングリコール又はブチレングリコールを含有する水性懸濁液、等張の生理食塩水溶液、又は無菌で注射可能な溶液を使用して行なわれる。

【0125】吸入による投与は、例えば、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、又は生物学的に適合した他の噴射剤ガスと共にソルビタントリオレート又はオレイン酸を含有するエアロゾルを用いて行なわれる。

【0126】活性成分はまた、もし適切であれば1以上の担体又は添加物と共にマイクロカプセルとしても処方され得る。

【0127】活性成分はまた、例えば α -、 β -又は γ -デキストリン、2-ヒドロキシプロピル- β -サイクロデキストリン、又はメチル- β -サイクロデキストリンのようなサイクロデキストリンとの複合体の形態でも調製され得る。

【0128】本方法で処方された式(I)の化合物は、免疫調節、片頭痛、喘息、癲癇、縫内障、パーキンソン病、運動障害、神経障害、記憶及び胸腺障害、嘔吐、虚血、苦悶、起立性低血圧、又は心不全の治療に使用され得る。

【0129】以下の例は、本発明を例示するが、制限を意味するものではない。

【0130】生成物の融点、又は分解点(m.p.)は、キャビラリー中でTottoliの装置で測定された。

【0131】光学活性アミンのエナンチオマー過剰率(enantiomeric excess; e.e.)は、J. Org. Chem., 1969, 34, 2543に従って、S(+)のモッシャーの酸(Mosher's acid)の塩化物との反応の後、¹⁹F NMRで決定した。

【0132】比旋光度(optical rotations: $[\alpha]$ $^{\text{D}}$ $^{\text{20}}$)は、c=1でエタノール中で測定した。

【0133】

【実施例】

調製

A. アミン NHR_1R_2

1. (1R, 2S-エンド) - (+) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルアミン
(1R, 2S-エンド) - (-) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸をTetrahedron Letters, 1985, 26, 3095に従って調製した。

【0134】次に、J. Org. Chem., 1961, 26, 3511に従って行なわれるCurtius反応によって該カルボン酸を対応する(1R, 2S-エンド) - (+) - アミンに変換した。

【0135】

$[\alpha]_D^{20} = +13.4^\circ$ (c=1, EtOH)
e.e. > 95%、 δ (CF₃) = 6.67 ppm
(CF₃CO₂Hを基準にした)

2. (1R, 2R-エキソ) - (-) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルアミン

先の例で調製した(1R, 2S-エンド) - (-) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸をJ. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 950に従って(1R, 2R-エキソ) - (-) 異性体に変換し、次いで先の例で示したように対応する(1R, 2R-エキソ) - (-) - アミンに変換した。

【0136】

$[\alpha]_D^{20} = -17.7^\circ$ (c=1, EtOH)
e.e. > 94%、(上記と同様に決定した。 δ (CF₃) = 6.81 ppm)

3. (1S, 2R-エンド) - (-) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルアミン

(1S, 2R-エンド) - (+) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸をTetrahedron Letters, 1989, 30, 5595に従って調製し、次いで先に説明したように対応する(1S, 2R-エンド) - (-) - アミンに変換した。

【0137】e.e. > 95%、(上記と同様に決定した。 δ (CF₃) = 6.62 ppm)

4. (1S, 2S-エキソ) - (+) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルアミン

先の例で調製した(1S, 2R-エンド) - (+) - 酸を、J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 950に従って(1S, 2S-エキソ) - (+) - 異性体に変換した。次にこれを先に説明したように対応する(1S, 2S-エキソ) - (+) - アミンに変換した。

【0138】e.e. > 94%、(上記と同様に決定した。 δ (CF₃) = 6.91 ppm)

5. エキソ-3-クロロビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3-エニル-2-アミン

0.4gのPtO₂を、6.1gの、J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1984, 119に従って得られたエキソ-3-クロロ-2-アジドビシクロ [3. 2. 1] オクタ

40 -3-エンの600mLエタノール及び60mLのクロロホルム溶液に加えた。4バール(bar)、室温においてアジド基が消失するまで、水素化をパール(Parr)の装置中で行なった。セライトで濾過した後、反応混合物をエバボレートし、残渣をエタノール/CHCl₃混合物から再結晶し、0.49gの所望のアミンの塩酸塩を得た。

【0139】M.p. > 240°C

6. N-エチル-エキソビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルアミン

50 6. 1. N-アセチル-エキソビシクロ [2. 2.

41

1] ヘプタン-2-イルアミン

3. 50mI の塩化アセチルを含む 10mI CH₂Cl₂ 溶液を、0°Cに冷やした 5.00g のエキソービシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イルアミン及び 6.90mI のトリエチルアミンを含む 50mI CH₂Cl₂ 溶液に滴下した。室温で 16 時間攪拌した後、混合物を 100mI の氷水にあけ、有機層を分離し、5% HCl 水溶液、水、次いで飽和 NaCl 水溶液で洗浄した。MgSO₄ で乾燥した後、溶媒をエバボレートし、5.80g の所望のアセトアミドを得た。

【0140】 M. p. = 128°C

6. 2. N-エチル-エキソービシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イルアミン

5. 10g の上記の誘導体を含む 30mI の THF 溶液を、0°Cに冷やした 2.18g の LiAlH₄ を含む 30mI THF 懸濁液に滴下し、次いで混合物を 8 時間還流した。これを、2.2mI の水、次いで 2.2mI の 15% NaOH 水溶液、次いで 7.5mI の水で、0°C において加水分解した。15 分攪拌した後、沈殿物を濾別し、該沈殿物を THF で洗浄した。濾液をエバボレートし、次に残渣を 50mI のエチルエーテルに取った。このエーテル溶液を 5% HCl で抽出し、得られた水層を 30% NaOH で中和し、次にエチルエーテルで抽出した。該エーテル溶液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、エバボレートした後、3.82g の淡黄色の液体を得た。このものをエチルエーテルに溶解し、HCl ガスの無水エチルエーテル溶液で処理し、白色結晶を得た。このものを濾別し、エチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥して、4.16g の所望のアミンの塩酸塩を得た。

【0141】 M. p. = 145°C (分解)

7. N-(n-プロピル)-エキソービシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イルアミン

7. 1. N-プロピオニル-エキソービシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イルアミン

このアミドは、塩化アセチルの代わりに塩化プロピオニルを使用して上記例 6 で説明した N-アセチル類似体と同様の方法で得られた。

【0142】 7. 2. N-(n-プロピル)-エキソービシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イルアミン

このアミンは、前述の例で説明した N-エチル類似体と同様の方法で、上記のアミドから出発して得られる。Et₂O/iPr₂O 混合物中において、HCl/Et₂O で塩にし、所望のアミンの塩酸塩を得た。

【0143】 M. p. = 230°C (分解)

8. ビシクロ [3.3.1] ノナン-9-イルアミン

8. 1. ビシクロ [3.3.1] ノナン-9-オノン オキム

1. 83g のヒドロキシルアミン塩酸塩及び酢酸ナトリウムを含む 22mI 水溶液を、2.43g のビシクロ

42

[3.3.1] ノナン-9-オノンを含むメタノール溶液に滴下し、混合物を 24 時間還流した。冷却した後、該混合物をエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和 NaCl 水溶液、5% Na₂CO₃ 水溶液、次いで水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、エバボレートして 3.00g のオキシムを得た。

【0144】 M. p. = 151°C

8. 2 ビシクロ [3.3.1] ノナン-9-イルアミン 0.20g の PtO₂ を、1.00g のオキシムを含む 250mI エタノール及び 4mI CHCl₃ 溶液に加えた。6 パール、室温でパールの装置において水素化を 18 時間行なった。セライトで濾過した後、溶媒をエバボレートして除き、残渣をエタノール/ヘプタン混合物から結晶化して 0.55g の所望のアミンの塩酸塩を得た。

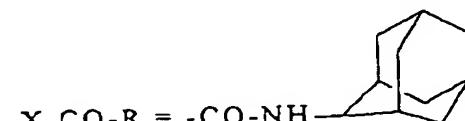
【0145】 M. p. > 240°C

例 1

N-(2-アダマンチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボサミド

【0146】

【化 57】

(I) : w₂, w₄ = Cl; g₄ = Cl; R₄ = H;

A) 4-クロロベンゾイルピルビン酸メチルのナトリウム塩

1.2g のナトリウムを 250mI の無水メタノールに溶解した。次に、温度を 10°C 以下に保ちながら 64.6mI の 4-クロロアセトフェノン及び 67.1mI のシユウ酸ジエチルの混合物を含む 600mI のメタノールを加えた。次に反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、この後 1 リットルの乾燥エーテルを加えた。20 分間攪拌を継続し、混合物を濾過した。沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下に乾燥して 74.6g の所望のナトリウム塩を得た。

B) 1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

26.3g の上記で得られたナトリウム塩及び 23.5g の 2,4-ジクロロフェニルヒドラジン塩酸塩を含む 250mI 酢酸懸濁液を 4 時間還流した。冷却後、混合物を 250g の氷にあけ、得られた結晶を濾別し、水で洗浄し、真空下に乾燥して、26.3g のエステルを得た。

【0147】 M. p. = 167°C

C) 1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-ク

50

43

ロロフェニル) - 1H-ピラゾール-3-カルボン酸
3. 70 g の KOH を含む 35 ml 水溶液を、上で得られたエステルの 10.0 g を含む 35 ml メタノール溶液に加えた。混合物を 4 時間還流し、室温まで冷却し、100 ml の水にあけ、次いで 5% HCl 水溶液で中和した。得られた結晶を濾別し、水、次いでペンタンで洗浄し、真空下に乾燥して 9.50 g の酸を得た。

【0148】 M. p. = 185°C

D) 1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸塩化物

5. 8 ml の塩化チオニルを、上で得られた酸の 9.50 g を含む 100 ml トルエン懸濁液に加え、混合物を 3 時間還流した。次に溶媒をエバポレートして除き、統いて残渣を 50 ml のトルエンに取り、溶媒を再度エバポレートして除いて（この手順を 2 回繰り返した。）、8.28 g の酸塩化物を得た。

E) N-(2-アダマンチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

上で得られた酸塩化物の 0.50 g を含む 10 ml の CH₂Cl₂ 溶液を、0°C に冷却した 0.30 g のアダマンタン-2-アミン塩酸塩及び 0.41 ml のトリエチルアミンを含む 10 ml の CH₂Cl₂ 溶液に滴下した。統いて混合物を室温で 16 時間攪拌し、次に 30 ml の氷水にあけた。混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を、5% HCl 水溶液、水、5% Na₂CO₃ 水溶液、次いで飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄した。MgSO₄ で乾燥し、溶媒をエバポレートした後、粗生成物を熱ベンゼンから結晶化し、0.32 g の白色結晶を得た。

【0149】 M. p. = 203°C

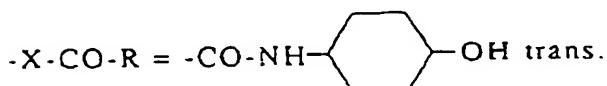
例 2

N-(trans-4-ヒドロキシクロヘキシル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0150】

【化58】

(I): w₂, w₄ = Cl; g₄ = Cl; R₄ = H;



44

A) trans-4-トリメチルシリルオキシシクロヘキシルアミン

1. 85 ml のクロロトリメチルシランを含む CH₂Cl₂ 溶液を、0°C に冷却した 2.0 g の trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミン塩酸塩及び 4.05 ml のトリエチルアミンを含む 20 ml の CH₂Cl₂ 溶液に滴下した。室温で 16 時間攪拌した後、混合物を水で加水分解し、抽出した。有機層を水、5% Na₂CO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄した。MgSO₄ で乾燥し、溶媒をエバポレートした後、1.43 g のアミン（無色の液体）を得た。

B) N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

例 1 D) に従って上で調製された酸塩化物の 0.60 g を含む 10 ml の CH₂Cl₂ 溶液を、0°C に冷却した 0.35 g の trans-4-トリメチルシリルオキシシクロヘキシルアミン及び 0.32 ml のトリエチルアミンを含む 10 ml の CH₂Cl₂ 溶液に滴下した。室温で 16 時間攪拌した後、混合物を氷水にあけ CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を 5% HCl 及び飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、エバポレートした。粗生成物を 15 ml の THF に溶解し、15 ml の 5% HCl をこの溶液に加え、混合物を 1 時間攪拌した。次に、これをエーテルで抽出し、抽出物を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、エバポレートし、CH₃OH から結晶化して、0.20 g の所望のピラゾールを得た。

【0151】 M. p. = 209°C

以下の表 I から XII に記載した化合物を、以下の表 A に示した酸又はエステル誘導体から上記の例 1 の手順によって調製した。

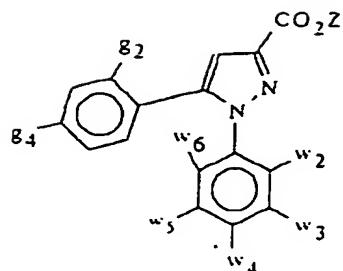
【0152】

【表 1】

45

表A

46



w2	w3	w4	w5	w6	g2	g4	F; °C Z = H	F; °C Z = CH ₃
H	H	CH ₃	H	H	H	Cl	185	98
H	Cl	Cl	H	H	H	Cl	162	147
H	Cl	Cl	H	H	H	CH ₃	188	145
Cl	H	H	Cl	H	H	CH ₃	232	132
Cl	H	H	Cl	H	H	CF ₃	214	179
Cl	Cl	H	H	H	H	CH ₃	214	101
H	H	CH ₃	H	H	Cl	Cl	188	102
H	H	Cl	H	H	Cl	Cl	224	118
H	H	OCH ₃	H	H	H	Cl	168	-
Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	255	214
Cl	H	Cl	H	H	H		115	138
Cl	H	Cl	H	H	H	Br	188	177
H	H	NO ₂	H	H	H	CH ₃	106	166

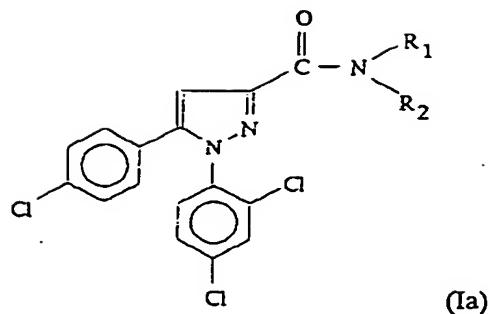
【0153】

【表2】

47

48

表 I



例 No.	$-\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$	$F; ^\circ\text{C}$ 又は $[\alpha]^{20}_D$ 塩
3	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	100
4	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$	102
5	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$	60
6	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$	97
7	$-\text{NH}-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	152
8	$-\text{N}(\text{C}_5\text{H}_{11})(\text{C}_5\text{H}_{11})$	(1)
9	$-\text{NH}-\text{C}_5\text{H}_9$	152

【0154】

【表3】

49

50

表 I (続き 1)

例 No.	$\begin{array}{c} \text{---N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \end{array}$	F; °C 又は $[\alpha]^{20}_D$	塩
10	$\begin{array}{c} \text{---NH} \\ \diagup \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{C}_4\text{H}_9$	148	
11	$\begin{array}{c} \text{---NH} \\ \diagup \\ \text{---} \end{array} \text{---C}_6\text{H}_11$	162	
12	$\begin{array}{c} \text{---NH} \\ \diagup \\ \text{---} \end{array} \text{---C}_7\text{H}_{14}$	83	
13	$\begin{array}{c} \text{---NH} \\ \diagup \\ \text{---} \end{array} \text{---C}_8\text{H}_{17}$	132	
14	$\begin{array}{c} \text{---NH} \\ \diagup \\ \text{---} \end{array} \text{---C}_6\text{H}_5\text{---CH}_3$ trans	186	
	$\begin{array}{c} \text{---NH} \\ \diagup \\ \text{---} \end{array} \text{---C}_6\text{H}_5\text{---CH}_3$ cis	165	
16	$\begin{array}{c} \text{---NH} \\ \diagup \\ \text{---} \end{array} \text{---C}_6\text{H}_5\text{---C}_2\text{H}_5$	134	
17	$\begin{array}{c} \text{---NH} \\ \diagup \\ \text{---} \end{array} \text{---C}_6\text{H}_5\text{---CH}_3$	144	
18	$\begin{array}{c} \text{---NH} \\ \diagup \\ \text{---} \end{array} \text{---C}_6\text{H}_5\text{---CH}_3$	174	
19	$\begin{array}{c} \text{---NH} \\ \diagup \\ \text{---} \end{array} \text{---C}_6\text{H}_5\text{---OCH}_3$	188	
20	$\begin{array}{c} \text{---NH} \\ \diagup \\ \text{---} \end{array} \text{---C}_6\text{H}_5\text{---CH}_3$	120	

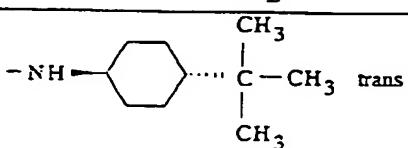
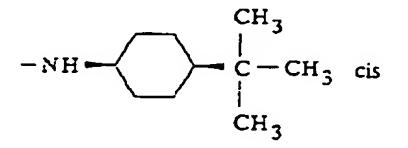
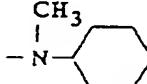
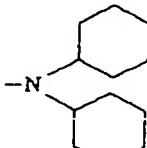
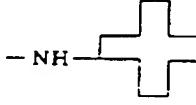
【0155】

【表 4】

51

表 I (続き 2)

52

例 No.	$\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \backslash \text{R}_1 \\ \text{---} \text{N} / \text{R}_2 \end{array}$	F; °C 又は $[\alpha]^{20}_D$	塩
21		208	
22		81	
23		122	
24		188	
25		194	
26		190	
27		183 + 14,1°	

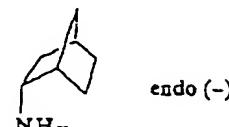
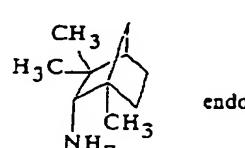
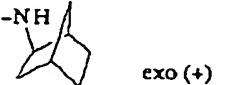
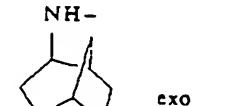
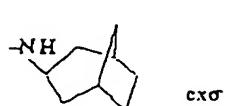
【0156】

【表5】

53

表 I (続き 3)

54

例 No.	$\begin{array}{c} -N \\ \diagup \quad \diagdown \\ R_1 \quad R_2 \end{array}$	$F; ^\circ C$ 又は $[\alpha]^{20}_D$	塩
28		182 - 14,1°	
29		178	
30		191	
31		185 + 10,2°	
32		184 - 10,6°	
33		170	
34		198	

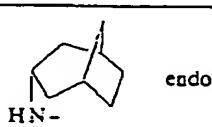
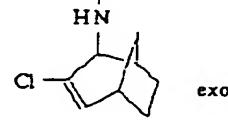
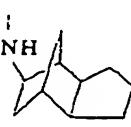
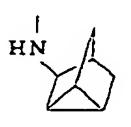
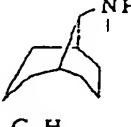
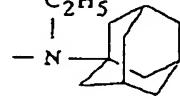
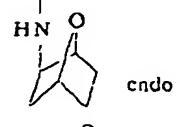
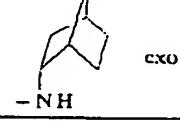
【0157】

【表 6】

55

表 I (続き 4)

56

例 No.	$-\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_2$	$\text{F}; ^\circ\text{C}$ 又は $[\alpha]^{20}_\text{D}$	塩
35	 endo	182	-
36	 exo	188	-
37	 endo	141	-
38	 exo	197	-
39	 endo	209	-
40	 exo	164	-
41	 endo	184	-
42	 exo	180	-

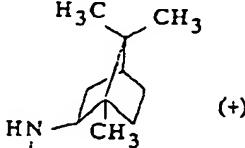
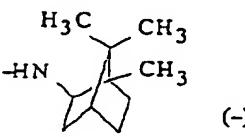
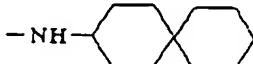
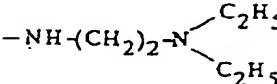
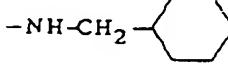
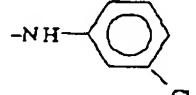
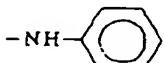
[0158]

【表7】

57

表 I (続き 5)

58

例 No.	$\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \swarrow \text{R}_1 \\ \text{---} \text{N} \searrow \text{R}_2 \end{array}$	F; °C 又は $[\alpha]^{20}_D$	塩
43		233	
44		220	
45		156 +11,7°	
46		151 -61,6°	
47		168	
48		108	
49		161	
50		154	
51		112	

[0159]

【表 8】

59

表 I (続き 6)

60

例 No.	$\begin{array}{c} \text{---N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \end{array}$	F; °C 又は $[\alpha]^{20}$ D	塩
52	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	159	
53	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	149	
54	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_5$	125	
55	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_7\text{H}_{11}$	220	
56	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_3\text{H}_5$	118	
57	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_3\text{H}_5-\text{CH}_3$	158	
58	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}$	234	HCl
59	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}$	96	
60	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}$ CH ₃	95	

[0160]

【表9】

61

表1 (続き7)

62

例 No.	$\begin{array}{c} \text{---N} \\ \\ \text{---R}_1 \\ \diagup \\ \text{---R}_2 \end{array}$	F; °C 又は [α] ₂₀ D	塩
61	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{---}(\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{N---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{N---} \text{H} \end{array}$	179	
62	$\begin{array}{c} \text{---N} \\ \\ \text{---CH}_3 \\ \diagup \\ \text{---}(\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{N---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{N---} \text{H} \end{array}$	172	
63	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{---} \text{C}_4\text{H}_8\text{---} \text{N} \end{array}$	215 (déc)	HCl
64	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{---} \text{C}_7\text{H}_14\text{---} \text{N} \end{array}$	184	
65	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{---} \text{C}_7\text{H}_{14}\text{---} \text{N} \end{array}$	195 (déc)	HCl
66	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{---} \text{C}_4\text{H}_8\text{O---} \text{N} \end{array}$	158	
67	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_11\text{---} \text{N---} \text{CH}_2\text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	147	
68	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{N---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{N---} \text{H} \end{array}$	186	
69	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{N---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{N---} \text{H} \end{array}$	205	HCl

63

表 I (続き 8)

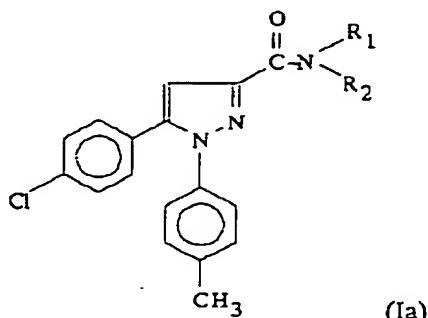
例 No.	$-\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$	$\text{F}; ^\circ\text{C}$ 又は $[\alpha]^{20}_\text{D}$	塩
70		136	
71		208	
72		162	
73		139	

(1) 例8の化合物のNMRスペクトル; (200 MHz, DMSO- d_6) : 0.74 (3H, t, $J = 5$ Hz, CH_3) ; 0.91 (3H, t, $J = 5$ Hz, CH_3) ; 1.41-1.69 (12H, m, 6CH_2) ; 3.43 (2H, t, NCH_2) ; 3.66 (2H, s, NCH_2) ; 7.06 (1H, s, Hピラゾール) ; 7.29 (2H, d, $J = 8$ Hz, Har) ; 7.49 (2H, d, $J = 8$ Hz, Har) ; 7.62-7.77 (2H, m, Har) ; 7.92 (1H, d, $J = 2$ Hz, Har).

【0162】

【表11】

表 I I



例 No.	$-\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$	$\text{F}; ^\circ\text{C}$
74	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	95

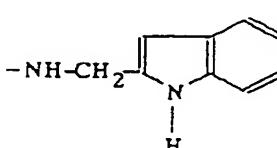
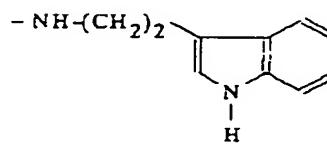
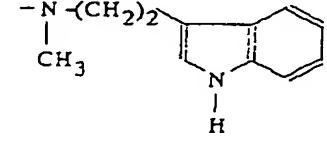
【0163】

【表12】

65

66

表 I I (続き)

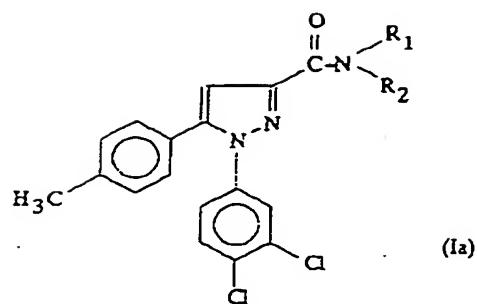
例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N}- \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
75	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{NH}-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	114
76	$\begin{array}{c} \text{C}_5\text{H}_{11} \\ \\ -\text{N}- \\ \\ \text{C}_5\text{H}_{11} \end{array}$	59
77	$\begin{array}{c} -\text{NH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{N} \\ \text{H} \end{array}$ 	175
78	$\begin{array}{c} -\text{NH}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{N} \\ \text{H} \end{array}$ 	178
79	$\begin{array}{c} -\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 	175
80	$\begin{array}{c} -\text{N} \\ \\ \text{C}_4\text{H}_9 \end{array}$ 	147

【0164】

【表 13】

67

表III



68

例 No.	$\begin{array}{c} \text{---N} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
81	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$	144
82	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \text{Cyclohexyl} \\ \text{trans} \\ \text{---CH}_3 \end{array}$	165
83	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \text{Cyclohexyl} \\ \text{cis} \\ \text{---CH}_3 \end{array}$	143
84	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \text{Cyclohexyl} \\ \text{---CH}_3 \end{array}$	155
85	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \text{Cyclohexyl} \\ \text{---CH}_3 \end{array}$	153
86	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \text{Cyclohexyl} \\ \text{---CH}_3 \end{array}$	129

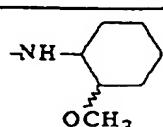
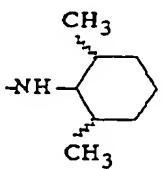
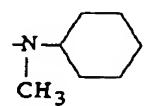
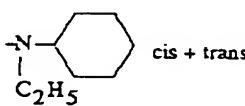
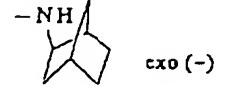
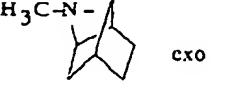
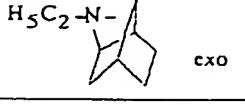
【0165】

【表14】

69

70

表III (続き 1)

Example n°	$\begin{array}{c} -N \\ \diagup \quad \diagdown \\ R_1 \quad R_2 \end{array}$	F; °C
87		140
88		148
89		137
90		63
91		156
92		149 - 15,1°
93		149 + 15,1°
94		(2)
95		48

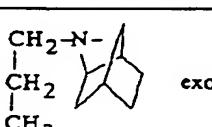
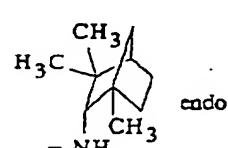
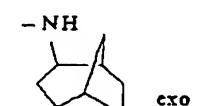
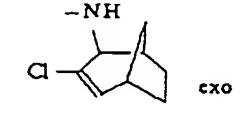
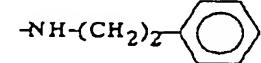
[0166]

【表15】

71

72

表III (続き 2)

例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N}- \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
96		57
97		157
98		168
99		156
100		112

(2) 例94の化合物のNMRスペクトル; (200MHz, DMSO- d_6): 1. 14-1. 80 (10H, m, ノルボルニル); 2. 34 (3H, s, CH_3 トリル); 3. 12 (3H, s b, NCH_3); 4. 40 (1H, t, $\text{N}-\text{CH}$ ノルボルニル); 6. 90 (1H, s, Hピラゾール); 7. 23-7. 31 (2H, m, Har); 7. 71-7. 77 (5H, m, Har).

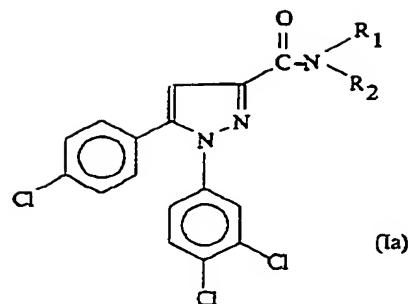
【0167】

【表16】

73

74

表 I V



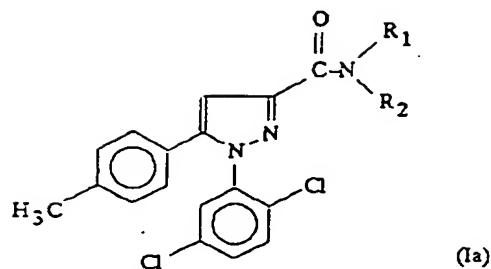
例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N}- \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
101	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_11$	154
102	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_11$ CH ₃	149
103	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_11$ CH ₃	136
104	$-\text{NH}-$ exo	165
105	$-\text{NH}-$ exo	134

【0168】

【表 17】

75

表 V



76

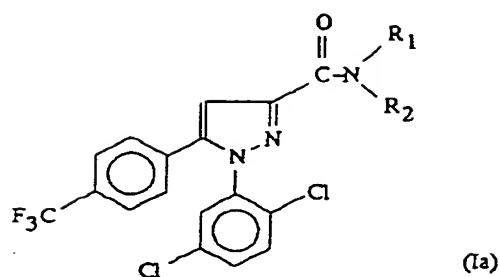
例 No.	$\begin{array}{c} \text{---N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
106	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$	205
107	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \text{Cyclohexyl} \\ \text{---CH}_3 \end{array}$	175
108	$\begin{array}{c} \text{---N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{Cyclohexyl} \end{array}$	214
109	$\begin{array}{c} \text{HN---} \\ \text{Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl} \\ \text{exo} \end{array}$	240
110	$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_2\text{---N---} \\ \text{Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl} \\ \text{exo} \end{array}$	124
111	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{---N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_3 \\ \text{Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl} \\ \text{exo} \end{array}$	124

【0169】

【表 18】

77

表V I



78

例 No.	$-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}_1$ $\begin{array}{l} \diagdown \\ \diagup \end{array} \text{R}_2$	F; °C
112		215
113		55
114		168

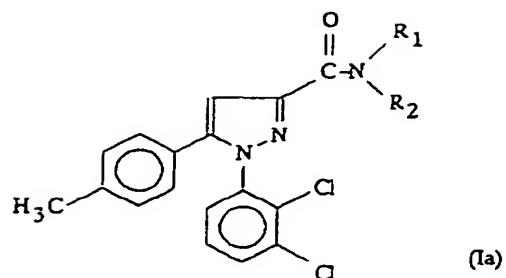
【0170】

【表19】

79

80

表VII



例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N}- \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	F ; °C
115	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_11$	193
116	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_11$ CH ₃	168
117	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_11$ CH ₃	152
118	$\text{HN}-$ exo	216
119	$\text{H}_3\text{C}-\text{N}-$ exo	154
120	$\text{H}_5\text{C}_2-\text{N}-$ exo	102

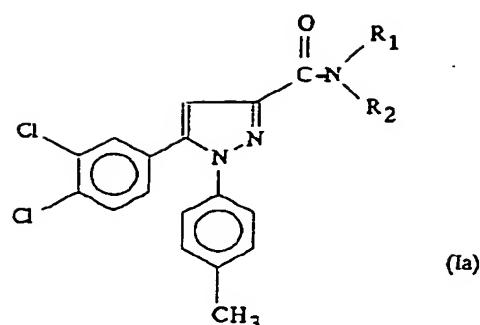
【0171】

【表20】

81

表VIII

82



例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$	F ; °C
121	$\text{--NH--C}_6\text{H}_11$	146
122	$\text{--NH--C}_6\text{H}_11$ CH ₃	115
123	$\text{--N}(\text{CH}_3)\text{--C}_6\text{H}_11$	119
124	$\text{HN--C}_6\text{H}_11$ exo	115
125	$\text{H}_5\text{C}_2\text{--N--C}_6\text{H}_11$ exo	112

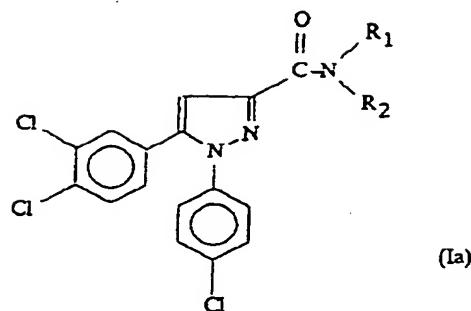
【0172】

【表21】

83

84

表 I X



例 No.	$-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}_1$ $\begin{array}{l} \diagdown \\ \diagup \end{array} \text{R}_2$	F; °C
126		150
127		142
128		159
129		108

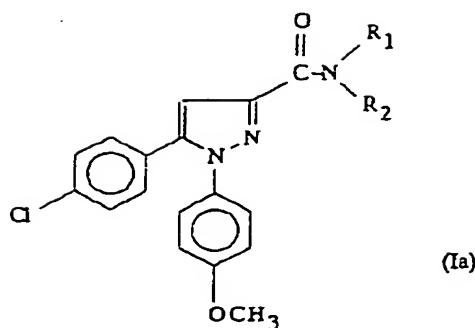
【0173】

30 【表22】

85

86

表X



例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$	F ; °C
130	$-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	144
131	$-\text{NH}-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	115
132	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_11$	123
133	$-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_11$	108
134	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_11$	120
135	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_11 \end{array}$ exo	169
136	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_11 \end{array}$ exo	68

【0174】

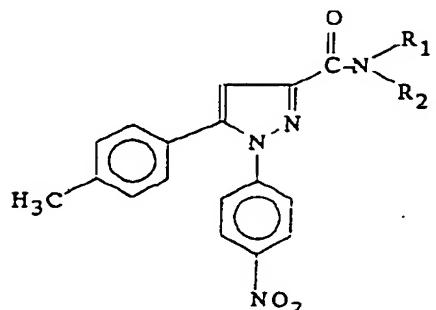
【表23】

87

表X (続き)

例 No.	$-\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$	F; °C
137		58
138		182
139		152

【0175】

【表24】
表X I

例 No.	$-\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$	F; °C
140		260
141		191
142		182

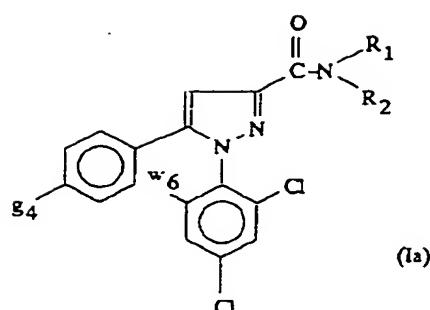
【0176】

50 【表25】

89

90

表XII

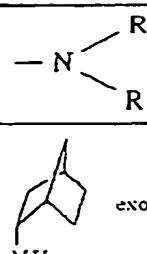
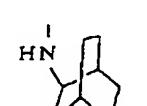


例 No.	$-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}_1$ R_2	g4	w6	F; °C
143	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	Br	H	130
144	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_11-$	Cl	Cl	224
145	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_11-$	Br	H	148
146	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_11-$	Cl	Cl	245
147	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_11-$	Br	H	206
148	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-$ exo	Cl	Cl	231
149	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-$ exo	Br	H	201

【0177】

【表26】

表XII (続き)

例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N}- \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	g4	w6	F; °C
150			H	165
151		Br	H	209
152			H	204

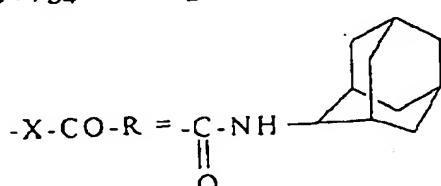
例 153

N-(2-アダマンチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0178】

【化59】

(I) :: g4 = Cl; w2, w4 = Cl; R4 = CH3;



A) 2,4-ジオキソ-(4-クロロフェニル)-酪酸エチルのリチウム塩

ヘキサメチルジシラザンのリチウム塩を含む1.0MのTHF溶液60mlを240mlの無水エーテルに導入した。混合物を-78°Cに冷却し、10.12gの4-クロロプロピオフェノンを含む50mlエーテル溶液を滴下した。-78°Cで30分攪拌した後、9.16mlのシュウ酸ジエチルを含む50mlのエーテル溶液を速に加え、次いで温度を上昇させ、混合物を室温で5時

間攪拌した。生成した淡黄色の結晶を濾過し、エーテルで洗浄し、真空中に乾燥して6.32gの所望の塩を得た。

B) 1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

このエステルは、上で得られたリチウム塩から例1B)と同様の方法によって得られ、イソプロピルエーテルから再結晶によって精製される。

【0179】M. p. = 105°C

C) 化合物 153

このアミドは、上述のエステルを酸塩化物に変換し、該塩化物をアダマンタン-2-アミンと反応し、イソプロピルエーテルからの再結晶で精製することによって、例1C)、1D)、及び1E)と同様の方法で上記エステルから得られる。

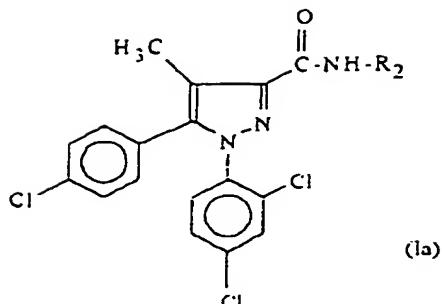
【0180】M. p. = 190°C

以下の表XIIIに記載したアミンは、上記の例153の手順で調製される。

【0181】

【表27】

表XIII



例 No.	NH-R ₂	F: °C
154		78
155		85
156		148
157		155
158		201

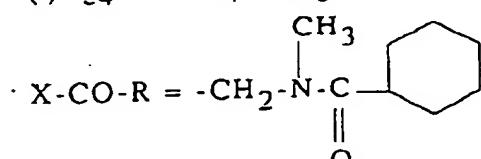
例 159

N-[1-(パラ-トリル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルメチル]-N-メチルシクロヘキシカルボキサミド

【0182】

【化60】

(I): g₄ = Cl; w₄ = CH₃; R₄ = H;



A) N-メチル-1-(p-トリル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド 0.50 g の 1-(4-メチルフェニル)-5-(4-クロロフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸塩化物を含む 5 ml の CH₂Cl₂ 溶液を、100 ml のメチルアミンの 33% エタノール溶液に滴下した。2 時間室温

で攪拌した後、混合物を真空中に濃縮し、残渣を 5% Na₂CO₃ + AcOEt の混合物に取った。有機層をデカンテーションし、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、溶媒をエバポレートして除去した。残渣をイソプロピルエーテルに取り、得られた結晶を濾別し、真空中に乾燥して、0.44 g の所望のアミドを得た。

【0183】M. p. = 138°C

B) N-メチル-1-(p-トリル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル] メチルアミン

8.76 g の上で得られたアミンを含む 25 ml の無水 THF 溶液を、BH₃ の 1.0 M THF 溶液 75 ml に 0 から 5°C の間の温度で滴下した。反応混合物を室温に戻した後、これを 16 時間還流した。次に、18 ml の 6 N HCl を氷浴で冷却しながら加えた。混合物を 1 時間半室温で攪拌し、次いで THF を留去し、残渣を真空中に濃縮した。次に、反応混合物を NaOH のペレ

95

ツトでpH 9~10のアルカリ性にした。酢酸エチルで抽出し、抽出物をMgSO₄で乾燥した。溶媒をエバボレートして除き、得られた粗生成物を、溶出液としてCH₂Cl₂/CH₃OH 97/3(v/v)を用いて、シリカゲル(300g)のカラムクロマトグラフィーにかけ、6.0gのアミンを得た。

【0184】M. p. = 85°C

C) 化合物159

O. 62mlのトリエチルアミン、次いでO. 23gのシクロヘキサン酸塩化物を含む5mlのCH₂Cl₂溶液を、順次O. 46gの上記アミンを含む10mlCH₂Cl₂溶液に加えた。15時間室温で攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮した。残渣を30mlの水に取

96

り、酢酸エチルで抽出した。有機層を5%Na₂O₃、水、次いで飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、MgSO₄で乾燥して、次に溶媒をエバボレートして除いた。粗生成物を、溶出液としてトルエン/AcOEt 70/30(v/v)を用いてシリカゲル(25g)のカラムにかけた。純粋な生成物の画分を真空下に濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶し、0.38gのアミドを得た。

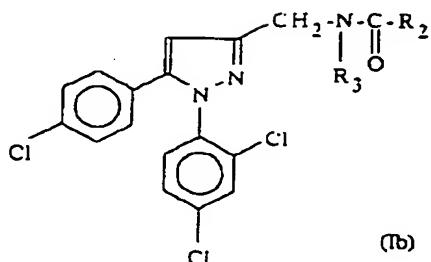
【0185】M. p. = 124°C

以下の表XIV及びXVIに記載されたアミドを上記の例159の手順で調製した。

【0186】

【表28】

表XIV



例 No.	$\begin{array}{c} -N-C-R_2 \\ \\ O \\ \\ R_3 \end{array}$	F; °C
160	$\begin{array}{c} -NH-C \\ \\ O \\ \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$	178
161	$\begin{array}{c} -NH-C \\ \\ O \\ \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$	148
162	$\begin{array}{c} -NH-C \\ \\ O \\ \\ \text{Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl} \end{array}$	148
163	$\begin{array}{c} -N-C \\ \\ O \\ \\ \text{CH}_3 \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$	123
164	$\begin{array}{c} -NH-C \\ \\ O \\ \\ \text{4-Chlorophenyl} \end{array}$	142

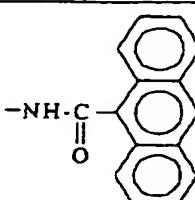
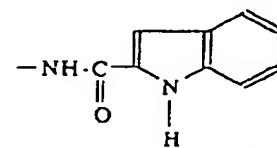
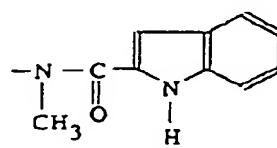
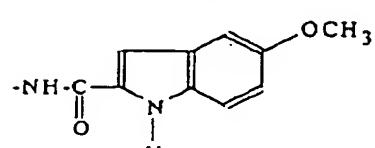
【0187】

【表29】

97

表XIV (続き)

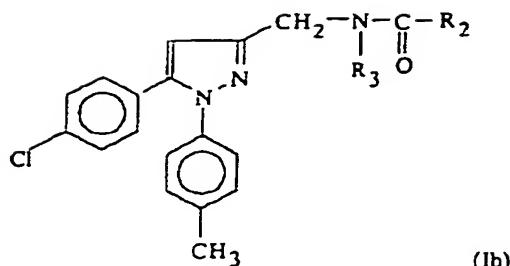
98

例 No.	$ \begin{array}{c} -N-C-R_2 \\ \\ O \\ R_3 \end{array} $	F; °C
165	$ -NH-C(=O)-\text{Naphthalene} $ 	175
166	$ -NH-C(=O)-\text{Benzimidazole} $ 	225
167	$ -N(CH_3)-C(=O)-\text{Benzimidazole} $ 	155
168	$ -NH-C(=O)-\text{Benzimidazole-2-ylmethyl} $ 	228

【0188】

【表30】

表XV



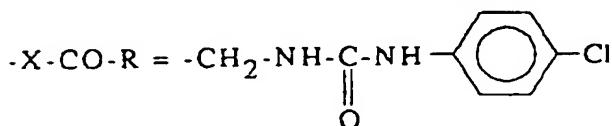
例 No.	$\begin{array}{c} -N-C-R_2 \\ \\ O \\ \\ R_3 \end{array}$	F; °C
169	$\begin{array}{c} -NH-C(=O)- \\ \\ O \\ \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$	103
170	$\begin{array}{c} -NH-C(=O)- \\ \\ O \\ \\ \text{Benzylidene} \end{array}$	166
171	$\begin{array}{c} -NH-C(=O)- \\ \\ O \\ \\ \text{Benzylidene} \end{array}$	165

例 172

N-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルメチル]-N'-(4-クロロフェニル)尿素

【0189】

【化61】

(I): $g_4 = Cl$; $w_2, w_4 = Cl$; $R_4 = H$;

A) 1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

このアミドは、例1D)で述べた酸塩化物をアンモニアの飽和エタノール溶液と反応することによって、例159A)と同様の方法で得られる。

【0190】M. p. = 178°C

B) [1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチ

ルアミン

このアミンは、上で得られたアミドをTHF中のBH₃で還元することによって、例159B)と同様の方法で得ることができる。

C) 化合物172

O. 20 gの4-クロロフェニルイソシアネートを、O. 45 gの上記のアミンを含む10mlのトルエン溶液に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒をエバボレートして除き、残渣を20mlの酢酸エチルに取り、水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、溶媒をエバボレートして除いた。残渣を、溶出液としてトルエン/AcOEt 60/40 (v/v)を用いてシリカゲル (20 g)のクロマトグラフィーで精製した。純粋な生成物の画分を濃縮し、残渣を得た。このものを、イソプロパノール/イソプロピルエーテル混合物から再結晶し、O. 18 gの所望の尿素を得た。

【0191】M. p. = 172°C

以下の表XVIに記載した尿素を、上記の例172の手順で調製した。

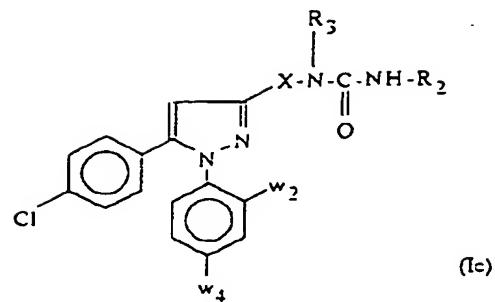
【0192】

【表31】

101

102

表XVI



例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \\ -\text{X}-\text{N}-\text{C}-\text{NH}-\text{R}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	w ₂	w ₄	F; °C
173	$-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_11$	Cl	Cl	122
174	$-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$	Cl	Cl	88

【0193】

【表32】

103

104

表XVI (続き)

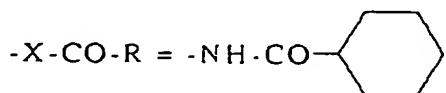
例 No.	$ \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \\ -\text{X}-\text{N}-\text{C}-\text{NH}-\text{R}_2 \\ \\ \text{O} \end{array} $	w ₂	w ₄	F; °C
175	$ \begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} $	Cl	Cl	120
176	$ \begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \text{O} \end{array} $	Cl	Cl	157
177	$ \begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl} \\ \\ \text{O} \end{array} $	Cl	Cl	157
178	$ \begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} $	Cl	Cl	138
179	$ \begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl} \\ \\ \text{O} \end{array} $	H	CH ₃	183
180	$ \begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \text{O} \end{array} $	H	CH ₃	148

例 181

N- [1- (2, 4-ジクロロフェニル) -5- (4-クロロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル] シクロヘキシカルボキサミド

【0194】

【化62】

(I) : g₄ = Cl; w₂, w₄ = Cl; R₄ = H;

A) N- (tert-ブトキカルボニル) - [1- (2, 4-ジクロロフェニル) -5- (4-クロロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル] アミン
 3. 25 g の、例 1C) に従って得られた 1- (2, 4-ジクロロフェニル) -5- (4-クロロフェニル) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸、次いで 1. 32 ml のトリエチルアミンを、2. 05 ml のジフェニルホスホリルアジドを含む 4.0 ml の無水 t-ブタノール溶液に加え、反応混合物を窒素下で 12 時間還流した。冷

却後、該混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。水、次いで飽和 NaCl 水溶液で洗浄した後、MgSO₄ で乾燥し、溶媒をエバポレートした。粗生成物を、溶出液として CH₃OH / CH₂Cl₂ 1 / 99 (v / v) を用いて 70-230 メッシュのシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、1. 09 g の所望の生成物を得た。

B) 1- (2, 4-ジクロロフェニル) -5- (4-クロロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イルアンモニウム ハイドロクロリド

1. 09 g の上記生成物を、HCl を飽和させた 2.0 ml の EtOH 溶液に溶解し、50% に希釈して、反応混合物を 2 時間還流した。次に溶媒をエバポレートして除き、残渣を還流下に酢酸エチル中で粉末にした。次にこれを濾別し、真空下に乾燥して、0. 55 g の塩酸塩を得た。

C) 化合物 181

0. 11 ml のシクロヘキサンカルボン酸塩化物を含む 2 ml の CH₂Cl₂ 溶液を、先の例で得られた塩酸塩 0. 20 g 及び 0. 19 ml のトリエチルアミンを含む

105

5 ml の CH_2Cl_2 溶液に滴下した。室温で 24 時間攪拌した後、混合物を 5% HCl 水溶液、水、5% Na_2CO_3 水溶液、次いで飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒をエバポレートして除いた。粗生成物を iPr_2O から結晶化し、0.12 g の所望のアミドを得た。

[0195] M. P. = 213°C

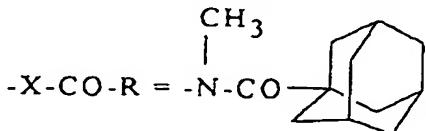
例 182

N-メチル-N-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]アダマンチル-1カルボキサミド

[0196]

【化 6 3】

(I) : $w_2 = w_4 = Cl$; $g_4 = Cl$; $R_4 = H$;



A) N-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル] ホルムアミド
 0.50 g の、先の例で得られた 1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルアミンを、氷浴で冷却した 4 mL の蟻酸及び 0.5 mL の無水酢酸の混合物に少量ずつ加えた。30 分攪拌した後、溶媒を真空中にエバボレートして除き、残渣をイソプロピルエーテルに取った。得られ

10

た白色の固体を通過し、インプ

た黒色の固体を離脱し、トランショモルトアルで洗淨し、真空下に乾燥させて、0.49 g の所望のホルムアミドを得た。

[0197] M. p. = 181°C

B) N-メチル-N-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミン

1. 15 g の、先の例で得られたホルムアミドを含む 1.0 ml の無水 THF 溶液を、LiAlH₄ 0.24 g の 4.0 ml 無水 THF 懸濁液に室温で滴下した。次に、混合物を 20 分還流し、0°C に冷却した。混合物を 0.24 ml の水、0.24 ml の 15% NaOH、次いで 0.72 ml の水で加水分解した。20 分室温で攪拌した後、混合物を濾過し、濾紙上の物質を THF で洗浄し、濾液を乾燥するまでエバボレートした。残渣をイソプロピルエーテルに取り、濾過し、真空中に乾燥して、1.02 g の所望のアミンを得た。

[0198] M. p. = 157°C

C) 化合物 182

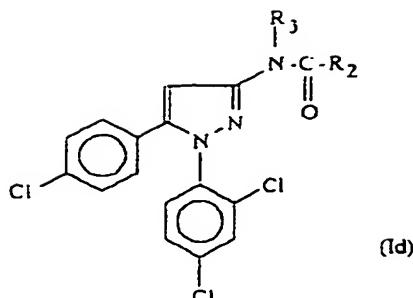
20 例181C) の手順に従って、上で得られたアミンをアダマンタン-1-カルボン酸クロリドと反応し、所望のアミドを得た。このものは、溶出液としてAcOEt／トルエン 7 : 93 を用いて、シリカカラムでクロマトグラフィーによって精製した。

[0199] M. p. = 65°C

[0200]

【表 3 3】

表XVII



例 No.	R ₃	R ₂	F; °C
183	H		284
184	H		291
185	H		164
186	CH ₃		127

例 187

N-メチル-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-
-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イ
ル-1-N'--(4-クロロフェニル)尿素

[0201]

[化 64]

$$(I) : w_2 = w_4 = Cl ; g_4 = Cl ; R_4 = H ;$$



例 18 1B) で得られた塩酸塩を中和することによって得られる 0. 40 g の 1-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルアミンを含む 15 ml のトルエン嫌濁液に、225 mg の 4-クロロフェニルイソシアネートを加えた。混合物を 40°C で 1 時間加熱し、次いで室温で 16 時間反応した。得られた沈殿を濾別し、トルエンで洗浄し、真空中で乾燥して、0. 46 g の所望の尿素を得た。

[0202] M. B. = 215°C

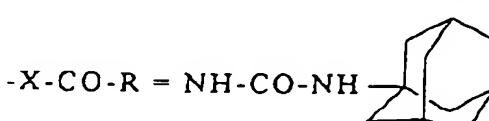
30 例 188

N- [1-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N'-(1-アダマンチル)尿素

[0203]

[化65]

$$(I) : w_2 = w_4 = Cl : g_4 = Cl : R_4 = H :$$



A) 2. 54 g のナトリウムアジドの 10 ml 水溶液を、0°C に冷却した例 1 D) に従って得られた 10. 0 g の酸クロリドを含む 320 ml のアセトン溶液に加えた。0°C で 1 時間攪拌した後、得られた沈殿を濾別し、アセトンで洗浄し、真空下に乾燥して、9. 86 g の所望のアシリルアジドを得た。

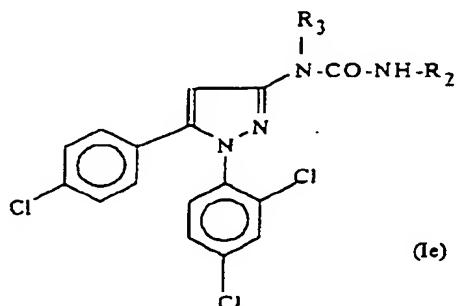
B) N-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イ

59. $\text{H}_2\text{N}^+ = \text{N}^+ = (\text{1}-\text{アダマンチル})\text{-尿素}$

109

先の例で得られた 1. 00 g のアシルアジドを含む 5 m l のトルエン溶液を 30 分還流した。これを室温に戻した後、生じたイソシアネートの溶液を 0. 39 g のアダマンタン-1-アミンで処理し、混合物を 1 時間半攪拌した。得られた沈殿を濾別し、トルエン、次いでイソブロピルエーテルで洗浄し、続いてアセトン/メタノール

表XVIII



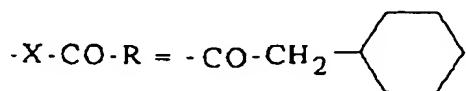
例 No.	R ₃	R ₂	F; °C
189	H		227
190	CH ₃		144

例 191

1-シクロヘキシルメチル [1-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル] ケトン

【0206】

【化66】

(I) : g₄ = Cl; w₂, w₄ = Cl; R₄ = H;

0. 625 M の Mn Li₂ Cl₄ の THF 溶液 2. 5 m l (Tetrahedron, 1989, 45, 4163) を 0°C に冷却し、臭化メチルシクロヘキシルマグネシウムの 0. 50 M T HF 溶液を滴下し、次いで反応混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。次に、これを -10°C に冷却し、例 1D) に従って調製された 0. 50 g の酸塩化物を含む 8 ml の THF 溶液を滴下した。混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いで飽和 NH₄ Cl 水溶液で加水分解し、エーテルで抽出した。抽出物を水、次いで飽和 NaCl 水溶液で洗浄

110

混合物中で粉末化することによって精製した。真空下に乾燥した後、0. 48 g の所望の尿素を得た。

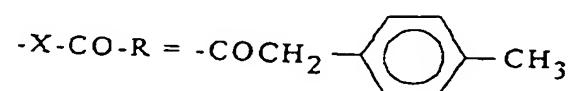
【0204】 M. p. = 244°C

【0205】

【表34】

A) 1-(2, 4-ジクロロフェニル)-3-シアノ-5-(4-クロロフェニル)-ピラゾール
50 例 172A) に従って得られる 1-(2, 4-ジクロロ

50

(I) : g₄ = Cl; w₂, w₄ = Cl; R₄ = H;

A) 1-(2, 4-ジクロロフェニル)-3-シアノ-5-(4-クロロフェニル)-ピラゾール

111

フェニル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを 0.70 g、及び 0.74 ml のメシルクロリドを含む 6 ml のピリジン溶液を 50°C で 8 時間加熱した。溶媒を真空中にエバポレートして除き、残渣を 20 ml の CH₂Cl₂ に溶解した。生じた溶液を 5% HCl 水溶液、水、次いで飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥して、次に溶媒をエバポレートして除いた。残渣をイソプロピルエーテルから結晶化し、0.66 g の所望のニトリルを得た。

【0209】M. p. = 123°C

B) 化合物 192

塩化4-メチルベンジルマグネシウムの 1.0M エーテ

表XIX

112

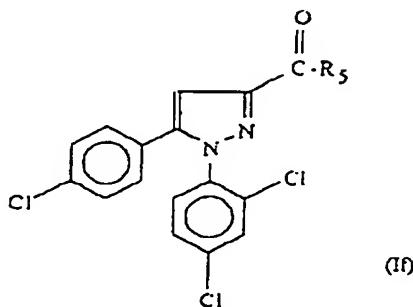
ル溶液 6.3 ml を、0.73 g の上記ニトリルを含む 20 ml のエチルエーテル溶液に滴下した。室温で 2 時間反応した後、混合物を 50 ml の 5% 塩酸で加水分解し、生じた二層の混合物を 30 分攪拌した。生成したピンク色の沈殿を遠別し、水及びエチルエーテルで洗浄し、次いで 100 ml の CH₂Cl₂ に溶解した。溶液を約 10 g の混ったシリカの存在下で 30 分攪拌した。次にシリカを遠別し、濁液をエバポレートした。残渣を CH₂Cl₂ / iPr₂O 混合物から結晶化し、0.3

10 7 g の所望のケトンを得た。

【0210】M. p. = 175°C

【0211】

【表 35】



例 No.	R ₅	F; °C
193	-CH ₂ -CH ₂ -Cyclohexyl	129
194	-CH ₂ -Cyclohexyl	152

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 5

A 61 K 31/415

識別記号

府内整理番号

F I

技術表示箇所

AAN

AAR

ABC

ABL

ACF

ACP

AED

9360-4C

C07D 231/14

231/40		
401/12	2 1 1	8829-4C
	2 3 1	8829-4C
403/12	2 0 7	8829-4C
	2 0 9	8829-4C
405/12	2 3 1	8829-4C
453/02		

(72)発明者 ピエール・カスラ
フランス国、34000 モンペリエ、リュ・
カール・ボン・リネ ニュメロ10
(72)発明者 クリストイアン・コンギ
フランス国、34980 サン・ジェリ・デ
ュ・フェス、アレ・ドゥ・ラ・マルキーズ

(72)発明者 セルジュ・マルチネ
フランス国、34000 モンペリエ、アブニ
ュ・ダサース 17
(72)発明者 ミュリエール・リナルディ
フランス国、34680 サン・ジョルジュ・
ドルク、リュ・デ・フォンタルディエ 2